

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

527

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

La Pseudo Puberté Précoce
par Tumeur Testiculaire
des Cellules de Leydig

par

Roger-C.-H. DESSERREY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 13 Octobre 1923 à Dijon

présentée et soutenue publiquement le

Président : M. J. DELARUE, Professeur

Travail réalisé dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital d'Autun en liaison avec
le Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon.

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

La Pseudo Puberté Précoce
par Tumeur Testiculaire
des Cellules de Leydig

par

Roger-C.-H. DESSERREY

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 13 Octobre 1923 à Dijon

présentée et soutenue publiquement le

1959

Président : M. J. DELARUE, Professeur



Travail réalisé dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital d'Autun en liaison avec
le Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale de Médecine de Dijon.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubin(A.), Bénard(H.), Brocq(P.), Bulliard(H.), Cadenat(F.), Chabrol(E.), Champy(C.), Chevallier(C.), Debré(R.), Donzelot(E.), Gastinel(P.), Guillain(G.), Halphen(E.), Harvier(P.), Hazard(R.), Heuyer(G.), Lantuejoul(P.), Laroche(G.), Laubry(C.), Lévy-Solal(E.), Lhermitte(J.), Lian(C.), Loeper(M.), Marion(G.), Mathieu(P.), Mocquot(P.), Mondor(H.), Monod(R.), Moreau(R.), Mulon(P.), Olivier(E.), Richet(C.), Strohl(A.), Tanon(L.), Velter(E.),

DOYEN.....Léon HINET, Membre de l'Institut.

ASSESEUR.....Jean VERNE

1.-PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	CORDIER(G.)
Anatomie(Chaire à titre personnel).....	DELMAS(A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE(J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN(J.)
Bactériologie.....	FASQUELLE(R.)
Biochimie médicale.....	JAYLE(M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAILLEY-BERT(P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT(R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD(J.)
Clinique carcinologique(Inst.G.Roussy).....	REDON(H.)
Clinique cardiologique(Broussais).....	MOUQUIN(M.)
	(Beaujon.....SICARD(A.)
	(Cochin.....QUENU(J.)
Cliniques chirurgicales.....	(Hôtel Dieu.....MENEGAUX(G.)
	(Saint-Antoine.....GOSSET(J.)
	(Salpêtrière.....MOULONGUET(P.)
Clin. de Chir. infantile et orthopédique(Enf.-Malades).	FEVRE(M.)

Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) . .	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) .	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) .	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Broussais	GENNES (L. de)
Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	Hotel-Dieu BARIETY (M.)
	Lariboisière SOULIE (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Port-Royal N...
	Tarnier VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hotel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de Pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE , PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
	CABROL (C.)	Electro-radiologie .	LEDOUX-LEBARD (G.)
Anatomie	COUINAUD (C.)	Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
	OLIVIER (G.)		
		Hématologie . . .	BILSKI-PASQUIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS(Me P.)		DAUSSET (J.)
	pr. s. ch.		
Anatomie patho-	BUSSER (F.)		COUJARD (R.)pr.s.ch.
logique	GOUYGOU (Ch.)	Histologie . . .	MAROIS (M.)
	ORCEL (L.)		RACADOT (J.)
	PAILLAS (J.)		
		Hydrologie	CORNET (A.)
Anesthésiologie .	VOURC'H (G.)		
		Hygiène	BOYER (J.)pr.s.ch.
	NEVOT (A.)pr.s.ch.		CORRE-HURST (Mme L.)
Bactériologie . .	BARBIER (P.)		
	CHRISTOL (D.)	Maladies	BASTIN (R.)
	TOURNIER (P.)	infectieuses .	DUPONT (V.)
	DESGREZ (P.)pr.s.ch.		DEROBERT (L.)pr.s.ch.
Biochimie médicale	POLONOSKI (J;)m.conf.	Médecine légale . .	HADENGUE (A.)
	SCHAPIRA (G.)m.conf.		FOURNIER (E.)
			GUENIOT (M.)
Biologie médicale .	BOURLIERE (F.)m.conf.		
		Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Carcinologie . . .	DENOIX (P.)	Neuro-chirurgie . .	DAVID (M.)
	MATHE (G.)	Neurologie	LHERMITTE (F.)
Dermato-			
syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)		

MM.		MM.	
	GRANJON (A.)	Pathologie	PERROTIN (J.)
	HERVET (E.)	chirurgicale	ROBERT (H.)
	LE LORIER (G.)		THOMERET (G.)
Obstétrique	MORIN (P.)		
	MUSSET (R.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	ROBEY (M.)		
	THOYER-ROZAT (J.)		CROSNIER (J.)
			HARTMANN (L.)
Ophthalmologie . .	BREGEAT (P.)	Pathologie	LOEPER (J.)
	SARAUX (H.)	expérimentale	MAURICE (J.)
			PLAS (F.)
Orthopédie	JUDET (R.)		RICHET (G.)
	RAMADIER (J.)		
			AUSSANNAIRE (M.)
Oto-rhino-			BOUR (H.)
laryngologie .	DEBAIN (J.)		BOUVIER (J.)
			BOUVRAIN (Y.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.C.) pr.s.ch.		BRICAIRE (H.)
	CHABAUD (A.)		BRISAUD (H.)
			BROCARD (H.)
	BARCAT (J.)		BUGE (A.)
	BINET (J.-P.)		CASTAIGNE (P.) m.conf.
	CAUCHOIX (J.)	Pathologie	CATINAT (J.)
	CHATELIN (C.-L.)	médicale . . .	CONTAMIN (F.)
	DUBOST (Ch.)		COURY (C.)
	DUBOST (Cl.)		FREZAL (J.)
	FAUREL (J.)		HOUSSET (E.)
Pathologie	FLABEAU (F.)		LAROCHE (Cl.)
chirurgicale	GERMAIN (A.)		LESOBRE (R.)
	LAURENCE (G.) agr.per.		MACREZ (C.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)		NICK (J.)
	LOYGUE (J.)		PEQUIGNOT (H.) m.conf.
	MERCADIER		ROYER (P.)
			WOLFROMM (R.)

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Pédiatrie-	MANDE (R.)		
puériculture . .	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie	
	POLONOVSKI (C.)	infantile . . .	DUCHE (D.)
	ROSSIER (A.)		
		Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
	LEVY (Melle J.)pr.s.ch.		
Pharmacologie . .	BOISSIER (J.)		CERNEA (P.)
	LECHAT (P.)	Stomatologie . . .	CHAPUT(Mme A.)m.c.agr.
			GRELLET (M.)
Physiologie . .	PARROT(J.)pr.s.ch.		
	DEJOURS (P.)	Thérapeutique . . .	CHASSAGNE (P.)
			LAMOTTE (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)m.conf.		
Pneumo-		Urologie	QUENU (L.)
phtisiologie . .	KREIS (B.)		

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent .

	MM.		MM.
	ABOULKER (P.)		HAGUENEAU (J.)pr.s.ch.
	AMELINE (A.)		BOUDIN (G.)
	HUGUIER (J.)		CONTE (M.)
Clinique	LEGER (L.)	Clinique	DOMART (A.)
chirurgicale . .	OLIVIER (C.)	médicale . . .	MILLIEZ (P.)
	PADOVANI (P.)		PERRAULT (M.)
	POILLEUX (F.)		RAMBERT (P.)
	ROUX (M.)		THIEFFRY (S.)
	VERNE (J.-M.)		TURIAF (J.)

MM.

MM.

Clinique neuro-
rhumatologique . . SEZE (S. de)

Clinique oto-rhino-
laryngologique MADURO (R.)

Clinique GRASSET (J.)
LEPAGE (F.)
obstétricale . MAYER (M.)
MERGER (R.)
RAVINA (J.)

Clinique pédiatrique
et puériculture LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique . . BARUK (H.)

Clinique urologique . . KUSS (R.)

Clinique DESVIGNES (P.)
ophtalmologique OFFRET (G.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES .

Bactériologie HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Biochimie médicale ETTORI (J.) Pr. à t. pers.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.), Melle HURE (A.)

Conservateur chargé de la direction de la Bibliothèque . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs Melle DUMAITRE (P.)
Melle GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires Mme CONTET (J.)
Melle LAURENT (H.)
Melle LE NOIR (G.)
Melle QUIEVREUX (E.)

A MA FAMILLE ,

A MES AMIS ,

A la mémoire de mon fraternel ami Guy FAYOT

A Monsieur le Professeur J. DELARUE

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter de présider
cette thèse .

En témoignage de profond respect et d'admiration .

A Monsieur le Docteur R. BLANC

Médecin - Chef de l'Hopital d'AUTUN

Qui m'a confié le sujet de ce travail , après m'avoir
ouvert son service hospitalier et enrichi d'une
expérience irremplaçable .

A Monsieur le Professeur Agrégé P. CABANNE

Qui a grandement contribué à l'élaboration de cette
thèse par les conseils précieux qu'il m'a donnés
sans compter .

A mes Maîtres dans les Hopitaux

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY - RADOT

Monsieur le Professeur H. MONDOR

Monsieur le Professeur R. MONOD

Monsieur le Professeur P. SOULIE

A mes Maîtres dans les Hopitaux au cours de mon Externat

Monsieur le Docteur P. CHIGOT

Monsieur le Docteur FOUQUET

Monsieur le Professeur Agrégé J. BOUVIER

Monsieur le Docteur J. VIALLATTE

Monsieur le Docteur H. P. KLOTZ

Monsieur le Docteur SCHWOB

Monsieur le Docteur WALTER

A tous ceux qui m'ont appris mon métier et notamment

Monsieur le Professeur Agrégé C. POLONOVSKI ,
mon chef de clinique de propédeutique
médicale .

Monsieur le Docteur J. BOUHEY ,
mon conférencier d'externat .

Monsieur le Docteur R. MASSIAS ,
mon conférencier d'internat .

I N T R O D U C T I O N

Depuis le cas rapporté par SACCHI en 1895 , 29 observations de pseudo-puberté précoce causée par une tumeur testiculaire des cellules de Leydig ont été publiées dans la littérature .

Après un tableau synoptique de ces cas publiés, nous rapportons en détail une observation personnelle dans laquelle l'enquête hormonale a été aussi complète que possible .

Notre propos est d'apporter cette contribution à l'étude d'une affection rare , mais intéressante à plus d'un titre .

En premier lieu par son tableau clinique : la macrogénitosomie constante à laquelle peut être associée une gynécomastie .

Puis par son aspect biologique hormonal : les examens pratiqués n'ont qu'une valeur d'orientation , aucun d'eux n'est spécifique et tous les résultats sont variables .

Enfin par son étude anatomo-pathologique : c'est elle qui donne à l'affection son unité .

En manière de synthèse , après avoir passé en revue ces trois aspects des tumeurs testiculaires des cellules de Leydig , nous rappellerons les données essentielles du diagnostic différentiel .

Le diagnostic de l'affection étant établi , le traitement ne pose pas de problème .

Il faut pratiquer l'exérèse chirurgicale de la tumeur .

Nous dirons les difficultés du pronostic et toutes les variations de l'évolution post-opératoire .

Dans une dernière partie , nous soulèverons enfin trois problèmes bien particuliers posés par ces tumeurs .

D'une part , celui de leur éventuel retentissement pluriendocrinien fortement suggéré par plusieurs observations .

D'autre part , celui de l'hypothèse parfois soutenue que ces tumeurs seraient constituées d'un tissu surrénalien aberrant .

Enfin , celui de leur histo-pathogénie que quelques notions déjà acquises commencent à éclairer .

C H A P I T R E P R E M I E R

REVUE G E N E R A L E

ET

O B S E R V A T I O N P E R S O N N E L L E

I. - TABLEAU SYNOPTIQUE

DES

CAS PUBLIES.

Année	Auteurs	Age enfant			Côté tumeur	Pilosité P=pubis M=menton. A=axillaire Th=thorax	Autres signes	Tumeur
		Début	Consult.	Operat.				poids volume
I895	Sacchi . . .	5,5	. 9 . .	. 9,5	. G . .	P.M. . . .	Acné	289 g.
I929	Rowlands . .	. 6	. 9 . .	. 9	. G	P.M.Th. . . .	Im,52	5/4/3
I932	Sutherland . .	. 5	II . .	II	. D . .	P.M. . . .	Acné	
I94I	Somerford . .							
I936	Stewart . . .	. 4	. 5 . .	. 5	. D . .	P.		I,8/I, 5/I
I94I	Huffman . . .	. 4	. 6 . .	. 6	. G		Gynécomastie . .	2IO g.
I942	WERNER . . .	5,5	. 6 . .	6 3/4	. D	P.M.Th. . . .		
I942	Urban	. . .	. 5 . .	5 I/2		P.		
I943	Rezek	. 3	. IO		D+G	P.Th.A. . . .		G I30 g. D I60 g.
I946	Anderson . . .	. . .	. 6 . .		. D . .	A.		
I948	Sanblom . . .	.2 I/4	.2 I/2	.3 I/2	. G . .	P.	Surrénalectomie .	. 2 I/2
I949	Melicow . . .	.4 I/2	. . 5	.5 I/2	. D . .	P.A.		
I950	James	.9	. I4 . .		. D . .			6/5/3
I949	Fraser	. 2	. 4 . .					I I/2
I952	Newns	. 2	.2 I/3		. D . .		Sueurs Lèvres épaissies	4,2/3/3
I952	Cook	. 4	. 5 . .	.5 I/4	. D . .	P.M.A. . . .	Acné	2I/2,3I/2,4
I952	Tavares . . .	. . .	. 7 . .		. D . .		Gynécomastie . .	
I953	Anagnostou . .	.4	.6 I/2		. G . .	P.M.A. . . .	I40cm., 42k. . .	4/4/3 7/4/3.I/2
I953	Staubitx . . .	. 3	. 3 . .	. 20	D+G . .	P.Th. . . .	Acné	6 I/2/4/3
I953	Hertz	. 4	. 5 . .		. G . .	P.A.	Acné	
I953	Thamdrup . . .	. 7	.7 I/2	.7 I/2	. D . .		 L	2/2/3
I954	Pomers	.6 I/2	. 7 . .		. D . .	P.		
I954	Rocchi	. 6	.6 I/2	.6 I/2	. D . .	P.	Acné	. 2,5/I,5/I,8
I955	Barrett	. 4	.II I/2		. G . .	P.M.A.T. . . .	Acné	
I956	Schmidt	. . .	.5 I/6					
I956	Levine	.5 I/2	.7 I/2		. G . .			
I956	Levine	. 4		.4 I/4				
I954	Florentin . . .	.9	. 2I . .	. 2I . .	. G . .	P.M.		
I957	Junck	. . .	.8 I/2		. G . .	P.M.A. . . .		
I957	Junck	. 5	. 6 . .		. G . .	P.M.	Gynécomastie . .	
I948	Demetriadis . .							
I958	Brychtova . . .							

I7-cétostéroïdes		Autres ex.biol.	Evolution post-opératoire. Régression
Préop. en mg./24 h.	Post-op.		
.....			Régression partielle
.....			Pas de régression après 2 ans
.....			Pas de régr. Toutes épiphyses soudées
.....			Régr.part. Pilosité pub. disp. Pénis dim. 2 cm.
.....			Régr. très part. Persistance de gynécomastie
.....			Régr. légère
.....			Pilosité pub. disparue. Pénis diminuée de 1 cm.
91 ..	3,9 2,1	Friedman nég. ..	Régression légère
.....			Régression marquée
64 ..	10 à 20		Disparition pilosité et érections
7,4 et 10	2,3 3,8		Après 6 mois pas de régression
.....	9,8 ..	Friedman nég.	Augmentation du testicule restant
.....		Asch.-Zond. nég.	
13,5 ..	0,9 ..	Friedman nég.	Régression légère. Disparition pilosité .
16,8 ..	I ..		Régression légère
.....		A.Z. et Fried.nég.	Régression complète. Décédé d'endocardite
.....			Régression partielle
73 : ..	150 puis 69	Asch.Zond. nég. ..	
.....			
40,1 ..	1,9 5,3		Régr.part. Augmentation testicule restant
4,9 ..			Pas de modifications
369 ..	5 ..		Régression partielle
.....	19 9,4		
10 ..	2,8 4		
16,2 ..	3,7 ..	L.H.=0 F.S.H.<50 U.S.	Caract.sexuels sec.inchangés.Aug.test.restant
.....		I.C.S.H.= 500 U.S.	Pas de modifications après 4 mois
182 ..	12,4		Intervention âge adulte
25,7 ..	6,1 4,5		Augmentation testicule droit
.....			Seule la gynécomastie régresse .

II. - RESUME DE L'OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant J.P.Dos..., âgé de 4 ans, est examiné le 19 Juin 1958 pour une MACROGENITOSOMIE d'apparition récente .

Pas d'antécédents à retenir .

Découverte d'une tumeur testiculaire droite.

Examens humoraux normaux . Glycémie un peu basse (0,70 gr./l.)

Dans les urines : Prolan B normal . F.S.H. élevée entre 5 et 40 U.S.

Pregnanetriol très élevé à 4843 gammas .

I7-cétostéroïdes totaux : 47 et 41,2 mg./24 h.

Chromatographie des I7-cétostéroïdes : augmentation de toutes les vagues mais prédominant nettement dans les vagues dites surrénaliennes (exclusives ou mixtes)

Intervention le 24 Juin 1958 . Testicule droit comme une grosse noix constitué presque entièrement par tumeur homogène et typique des cellules de Leydig .

EVOLUTION : Regression de pilosité , voix , acné , hypertrophie musculaire , agressivité .

Augmentation de la glycémie vers des chiffres normaux , augmentation de la cholestérolémie (1,25 à 2,35 g./l.) .

Recherche de pregnanetriol négative . Prolan B = 0 .

F.S.H. toujours entre 6 et 40 U.S.

I7-céto totaux = 4,4 (18/7) , 2,2 (21/7) , 3,6 (15/10) , 3,8 (22/1/59) mg./24 h.

Chromatographie : dans les premiers mois post-opératoires:élimination prédominante dans les vagues surrénaliennes , puis (7ème mois) répartition normale dans toutes les vagues .

Glycuronides totaux = 1mg./24 h.

Pregnandioliol = 0,7 mg./24 h.

I7-hydroxycorticoïdes = 2,3 mg./24 h.



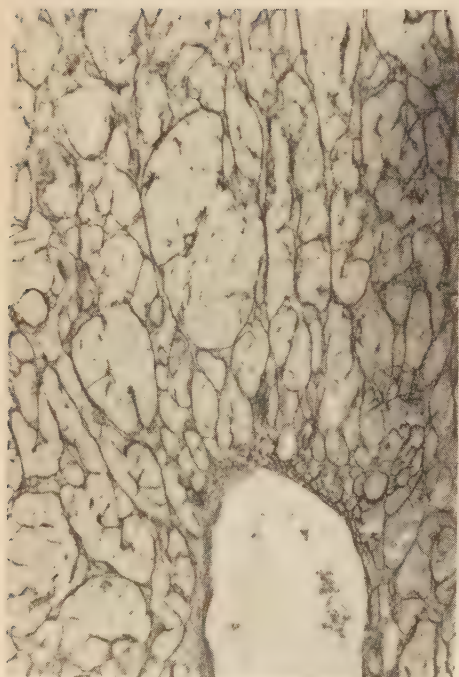
1



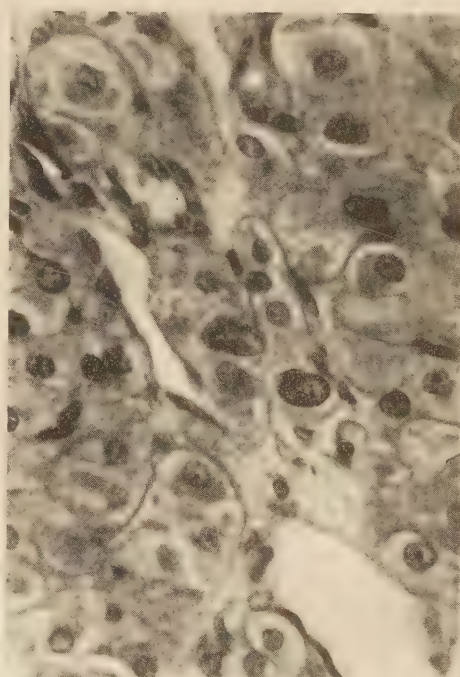
2



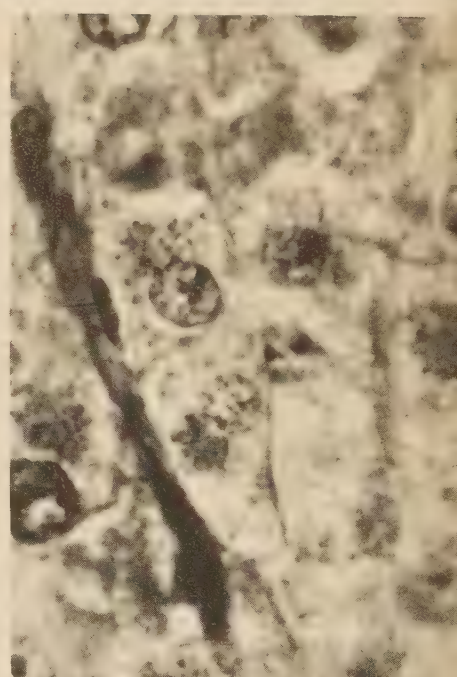
3



4



5



6

LEGENDE DES REPRODUCTIONS PHOTOGRAPHIQUES :

N° 1 et 2 : Aspect général de l'enfant .

N° 3,4,5,6 : Coupe B. 3440 (Lab. d'Anat. Pathol. Ecole Nle de Méd. DIJON)

N° 3 : Aspect général de la tumeur .

Structure réticulée typiquement endocrinienne avec travées cellulaires anastomosées entre elles et s'intriquant avec un réseau capillaire sanguin généralement collabé .

(Grossis. X 150 environ)

N° 4 : Ordination de la réticuline dans la tumeur .

Coloration de Laidlow modifiée par Masson .

N° 5 : Aspect général des cellules néoplasiques .

Noter l'anisocytose, l'anisocaryose et la structure spéciale du cytoplasme avec un archoplasme périnucléaire sombre et granuleux , puis un exoplasme périphérique clair .

(Grossissement X 500 environ)

N° 6 : Présence de granules intensément colorés par l'hématoxyline

ferrique dans des cellules néoplasiques à la membrane très visible . (Grossissement X 1000 environ)

HISTOIRE CLINIQUE

L'enfant Jean-Paul Dos... entre dans le service de Pédiatrie de l'Hopital d'AUTUN (Saône-et-Loire) le 28 Juin 1958 , amené par ses parents qu'inquiète la précocité de son développement staturo-pondéral et génital .

Dans ses antécédents familiaux , on ne retrouve pas d'anomalies de la puberté et la constitution somatique des grands-parents maternels , des oncles et tantes et des parents directs est normale - le père pèse 70 kgrs. et mesure 1m,68 , la mère pèse 55 kgrs. et mesure 1m,60 .

Les antécédents personnels nous apprennent que l'enfant est né à terme et qu'il pesait 4,050 ks. après un accouchement normal .

Jusqu'à son hospitalisation , il n'a présenté que des manifestations pathologiques mineures , une angine à l'âge de 2 ans , la coqueluche à 3 ans .

Son développement psycho-moteur avait été normal . A l'âge de 6 mois, il se tenait assis , à 14 mois ,il commençait à marcher . Jusqu'au printemps 1958 , sa morphologie et son comportement ne différaient en rien de ceux de tous les enfants de son âge .

Alors , en quelques mois , ceux qui l'entourent vont remarquer une transformation générale de l'enfant .

Sa taille et son poids s'accroissent , ses vêtements deviennent trop petits et ceux qu'on achète doivent être choisis pour un enfant d'un âge double du sien .

Son appétit devient insatiable .

Sa voix , naguère enfantine , devient grave et rauque .

Son comportement étonne ses parents par la brusquerie des mouvements et les tendances agressives .

Les parents remarquent aussi des modifications des organes génitaux .
 Le testicule droit , auparavant semblable au gauche , devient nettement plus volumineux .
 La verge, elle aussi, augmente de taille et les érections sont très fréquentes .

A son entrée dans le service , l'EXAMEN CLINIQUE montre que cet enfant de 4 ans mesure 1m,19 et pèse 26 kgrs., ce qui correspond à la taille moyenne d'un enfant de 7 ans .

Il est d'aspect trapu, ses muscles sont particulièrement développés et fermes à la palpation .

A la face, on remarque des boutons d'acné , plus nombreux à la racine du nez ; les lèvres sont épaisses .

Il existe quelques poils pubiens , pas de pilosité axillaire ni faciale mais les membres inférieurs sont recouverts d'un duvet dru non pigmenté .

Sa dentition de lait est complète ; à chaque mâchoire : 4 incisives, 2 canines , 4 prémolaires .

La tension artérielle est à 14,5 / 9,5 et on perçoit à l'auscultation un petit souffle systolique mésocardiaque peu intense qui n'a aucun caractère d'organocité .

La verge , à l'état flaccide , mesure 8 cm. de long et sa circonférence est de 9,5 cm.

Le testicule droit est gros comme une noix, sa consistance est dure, sa forme irrégulièrement ovoïde . Il est indolent et on ne retrouve pas, en le palpant, la sensibilité testiculaire habituelle .

Le testicule gauche est gros comme un pois et sa consistance est tout à fait normale à cet âge.

Au toucher rectal, la prostate est bien perceptible .

Le reste de l'examen clinique est négatif . Il n'existe pas de gynécomastie .

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE du squelette va montrer une avance des points d'ossification .

A cette date sont déjà visibles :

- Le point complémentaire du calcanéum (âge moyen 8 ans)
- les points du petit trochanter et du pisiforme (10 ans)
- Le point de la styloïde cubitale (11 ans)

Les radiographies du crâne ne révèlent pas d'anomalies .

Pour des raisons techniques , le rétropneumopéritoine ne pourra être réalisé avant l'intervention .

Un BILAN BIOLOGIQUE fut effectué , l'investigation portant, d'une part sur les constantes sanguines, et d'autre part, sur l'élimination urinaire hormonale. Des tableaux comparatifs en rassemblent les résultats plus loin .

Les CONSTANTES SANGUINES , au 17 Juin, ne montraient que des anomalies discrètes :

Glycémie : 0,70 gr./l.

Cholestérolémie : 1,25 gr./l.

Kaliémie : 6,4 Meq./l/

L'activité phosphatasique était chiffrée à 11 unités Bodansky.

Les phosphatases acides à 45 unités Roberts .

Dans les URINES ont été mesurés les taux suivants d'élimination pour 24 heures (Laboratoire R. BETHOUX, Lyon)

F.S.H. entre 5 et 40 unités souris .

L.H. = Taux inférieur à 20 unités lapines

Pregnanetriol = 4843 gammas (normalement inférieur à 500 gammas chez l'adulte)

Corticoïdes totaux oxydés par le Bismuthate de Na = 69 mg.

(17-cétostéroïdes = 47 mg. et corticoïdes cétoènes en CI7 = 22 mg.)

(Ce dernier dosage a été effectuée par le Laboratoire de l'Institut Pasteur de Lyon)

La Chromatographie des 17-cétostéroïdes (Laboratoire Bethoux)

montrait pour une élimination globale de 41,2 mg quotidienne, une augmentation de toutes les vagues, maxima dans les vagues VI et VII (d'origine supposée exclusivement surrénalienne), importante dans les vagues IV et V (d'origine mixte, gonadique et surrénalienne), faible dans les vagues II et III. La vague VIII, d'origine surrénalienne mais constituée de produits mal indentifiés était, elle aussi, très élevée.

Avant que fussent connus les résultats de l'enquête hormonale que nous avions demandée pour éclaircir la physiopathologie de cette tumeur unilatérale, nous avons pensé que l'indication opératoire de son ablation était impérative.

L'intervention eut lieu le 24 Juin 1958. Il s'est agi d'une hémicas-tration portant sur le testicule droit d'apparence peu normale refoulé par une tumeur brunâtre de la taille d'une noix et macroscopiquement hypervascularisée.

Les suites opératoires furent banales.

L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Examen B 3440 - Laboratoire d'Anatomie Pathologique - Pr. Agr. F. CABANNE - Dijon) fut affirmatif :

" Il s'agit d'une tumeur des cellules de Leydig. Le néoplasme paraît assez bien encapsulé et séparé du parenchyme testiculaire par une mince capsule lamelleuse sauf en une région où il émet quelques boyaux dans cette capsule.

Le parenchyme testiculaire est histologiquement peu atteint. Les tubes sont de forme et de taille normales sauf en quelques rares points où ils se trouvent comprimés.

Le syncytium sertolien est bien développé.

La lignée germinative commence à subir une maturation régulière. Il apparaît un peu partout des spermatocytes de premier ordre en mitose, des spermatocytes de deuxième ordre et même des spermatides.

L'épididyme et les cônes efférents restent aussi normaux.

Enfin, la glande intersticielle, tout en étant peu développée, est très visible en plus d'un point.

La tumeur proprement dite se comporte comme un adénome leydigien massif. Elle est bâtie sur un mode endocrinien avec des travées cellulaires volumineuses et anastomotiques séparées par des capillaires sanguins collabés.

Les éléments constitutants sont de volume varié avec tous la même physiologie générale :

membrane nette, noyau vésiculaire clair et nucléolé, cytoplasme granuleux, faiblement acidophile souvent parsemé de vacuoles optiquement vides ou de granulations brunâtres .

On note par endroits, quelques éléments dystrophiques, énormes, plurinucléés ou avec un noyau bourgeonnant .

A noter une figure de mitose et une d'amiotose .

Il n'existe pas d'architecture caractéristique de surrénale aberrante .

EVOLUTION POST-OPERATOIRE : L'enfant fut hospitalisé à nouveau le 15 Juillet 1958 pour que soit pratiqué un bilan.

Les parents avaient remarqué que son comportement s'était modifié, l'agressivité avait disparu. La voix leur semblait plus aigüe.

A l'examen, l'enfant paraissait moins trapu . Ses muscles avaient fondu, et, pour une même taille de 1m,19 , le poids était passé de 26 à 22,200 ks.

L'acné persistait , peu modifiée. La voix restait grave, avec cependant une tonalité plus aigüe lors des cris.

La pilosité était inchangée.

La tension artérielle avait baissé d'un point, elle était alors de 13,5 / 9,5 .

La verge, toujours à l'état flaccide, ne mesurait plus que 7 cm. de long sur 8 cm. de circonférence.

La mère n'avait pas remarqué de nouvelles érections depuis l'intervention K.

La prostate restait perceptible au toucher rectal.

Un RETROPNEUMOPERITONE put, cette fois, être réalisé, associé à une urographie intraveineuse. Il ne permit pas de mettre en évidence une tumeur surrénalienne de volume appréciable

Un nouveau bilan biologique fut pratiqué, portant sur les mêmes investigations qu'avant l'hémicastration.

- Les constantes sanguines au 17 Juillet, montraient comme anomalies notables:

Glycémie : 0,80 gr./l.

L'activité phosphatasique était à 12 unités Bodansky , les phosphatases acides à 60 unités Roberts .

- L'élimination urinaire par 24 heures était la suivante :

F.S.H. = Taux supérieur à 6 et légèrement inférieur à 40 unités-souris .

Pregnanetriol = Taux nul .

I7-cétostéroïdes totaux = 4,4 mg. le 18/7 et 2,2 mg. le 21/7 .

Les chromatogrammes montraient une normalisation des vagues II et III, IV et V , mais une élimination encore supérieure à la normale des vagues VI, VII et VIII, d'origine exclusivement surrénalienne .

La tendance à la normalisation était d'ailleurs plus marquée sur le chromatogramme des urines du 21/7 que sur celui des urines du 18/7 .

L'enfant fut hospitalisé pour un troisième bilan du 14 au 16 Octobre 1958.

Il n'existait pas de modification apparente de la morphologie générale ni de l'habitus depuis l'examen de Juillet .

Taille : 1m,19 Poids : 24,200 kgrs.

L'hypertrophie musculaire avait disparu mais l'acné faciale , la pilosité pubienne étaient inchangées .

La voix restait grave avec un petit fausset .

La tension artérielle était à 12 / 6 .

La verge ne mesurait plus que 6 cm. de long et 8 cm. de circonférence .

Dans les constantes sanguines, au 15 Octobre, on doit citer :

La glycémie à 0,85 gr./l.

La cholestérolémie à 1,25 gr./l.

Les phosphatases alcalines étaient à 6 unités Bodansky , les phosphatases acides à 67 unités Roberts .

On ne pouvait, cette fois-ci encore, mettre en évidence

l'élimination urinaire du prégnaetriol .

La F.S.H. était toujours éliminée à un taux supérieur à 6 unités-souris.

La L.H. à un taux inférieur à 140 unités internationales, soit inférieur à 20 unités-lapines par litre .

Les 17-cétostéroïdes totaux pour 24 heures étaient chiffrés à 3,6 mg. tandis que le chromatogramme montrait une persistance de la normalisation des vagues II, III, IV, et V mais une accentuation de l'élimination supérieure à la normale des vagues VI, VII et VIII .

L'examen radiologique du squelette pratiqué le 14 Octobre ne montrait aucune modification depuis les radiographies du 17 Juin .

Enfin , dernière étape, l'enfant revient dans le service le 21 Janvier 1959 , 7 mois après l'intervention .

Son affectivité et son comportement étaient tout à fait enfantins .
On n'avait pas remarqué de nouvelles érections .

A l'examen, il paraissait plus gracile . Les muscles étaient de consistance plus souple, la peau d'un grain plus fin .

La pilosité pubienne avait disparu de même que la pilosité drue des membres inférieurs.

L'hypertrophie des glandes sébacées persistait, mais on n'observait pas de véritable acné .

La tension artérielle était à 12 / 7 . Les mensurations de la verge inchangées .

Au 22 Janvier, les constantes sanguines étaient normales :

la glycémie à 0,90 gr./l.

la cholestérolémie à 2,35 gr./l.

les phosphatases alcalines étaient chiffrées à 6,5 unités Rodansky .

Peu de modifications donc, sinon la normalisation progressive de la glycémie et l'augmentation franche du cholestérol de 1,25 à 2,35 gr./l.

La F.S.H. s'éliminait toujours à un taux compris entre 6 et 40 unités-souris/24 h.

La recherche de L.H. restait négative.

Les 17-céto-stéroïdes totaux pour 24 h. étaient éliminés au chiffre de 3,8 mg. mais le stéroïdogramme montrait, cette fois, une répartition normale dans toutes les vagues, sans prédominance d'aucune. Il n'existait notamment pas de flèche d'élimination au niveau des vagues VI et VII.

On avait dosé le même jour les glycuronides totaux (1mg./24 h.), le pregnandiol (0,7 mg.) .

La recherche du pregnanetriol était encore négative .

Enfin, le taux des 17-hydroxy-corticoïdes dosés par la réaction de Porter et Silber (ils sont constitués par les métabolites de la cortisone et de l'hydrocortisone à l'exclusion de la corticostérone et de la désoxycorticostérone) était, lui aussi, normal , égal à 2,3 mg./24 H.

P R E M I E R T A B L E A U

M E N S U R A T I O N S -- B I O L O G I E

Dates	17 /6/ 58	17 /7/ 58	15 /10/58	21/1/59
Taille	1m.19	I 1m.19	1m.19	1m.21
Poids	26 k.	N 22k.200	24k.200	24k.900
Tens.artér.	14½-9½	T 13½-7	12-6	12-7
Constantes(en grammes)		E R		
Azotémie	0,40/l.	V 0,50/l.	0,35/l.	0,30/l.
Glycémie	0,70/l.	E 0,80/l.	0,85/l.	0,90/l.
Calcémie	0,109/l.	N 0,107/l.	0,106/l.	0,106/l.
Cholestérolémie	1,25/l.	T 1,25/l.	1,25/l.	2,35/l.
Ionogramme		I O N		
Réserve alcal.	22,5 Meq	22 Meq	22 Meq	22 Meq
Osmolarité	290 Mosm	293 Mosm	283 Mosm	292 Mosm
Chlore	105 Meq	94 Meq	96 Meq	96 Meq
Sodium	135 Meq	135 Meq	130,5 Meq	135 Meq
Potassium	6,4 Meq	4,3 Meq	4,6 Meq	5,6 Meq
Val.Hematocrite	50%	49%	49%	43%
Protides totaux	74 g/l.	79 g/l.	80 g/l.	78 g/l.
<u>Excrétion hormonale urinaire</u>				
F.S.H.	Constamment entre 5 et 40 unités-souris.			
L.H.	Constamment négative.			
Prégnanetriol	4.843 gam.	puis constamment négative.		
17-céto-stér.	41,2mg/24h.	4,4 et 2,2 mg	3,6mg:24h	3,8mg/24h
Glycur.Totaux				1mg/24h.
Prégnandiol				0,7mg/24h.
17-hydr-cort.				2,3mg/24h.

D E U X I E M E T A B L E A U

C H R O M A T O G R A P H I E des 17-CETO-STEROIDES URINAIRES

1° Chiffres

Sommet 1	Sommets 11et111	Sommets 1VetV	Sommets V1etV11	Som. V111	Dates
Artefacts	Isoandrostanolo Isoandrosthénol.	Androsterone Etiocholanol.	11-hydr-andros 11-cét-étioch.	non ident.	
0,11	0,28	0,28	0,42	0,31	moy.
0,45	1,36	12,67	21,70	5,02	20/6
.....	INTERVENTION.....				
0,26	0,59	0,42	1,67	1,46	18/7
0,03	0,19	0,25	1,14	0,60	21/7
0,07	0,28	0,15	2,16	0,70	21/10
0,46	0,63	0,87	0,92	0,92	28/1
2° Pourcentages					
8	20	20	30	22	moy.
1,1	3,3	30,74	52,66	12,2	20/6
.....	INTERVENTION.....				
6,03	13,32	9,54	37,93	33,16	18/7
1,31	8,89	10,22	51,89	27,67	21/7
1,92	14,56	4,07	59,95	19,49	21/10
12,16	16,53	22,82	24,15	21,33	28/1

C H A P I T R E D E U X I E M E

LES TUMEURS TESTICULAIRES
DES CELLULES DE LEYDIG CHEZ L'ENFANT

Leurs ASPECTS CLINIQUES
BIOLOGIQUES
et ANATOMO - PATHOLOGIQUES

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

PRONOSTIC et EVOLUTION POST - OPERATOIRE

I - ASPECTS CLINIQUES

Chez l'enfant, l'existence d'une tumeur testiculaire des cellules de Leydig s'accompagne toujours d'une macrogénitosomie .

Ce bouleversement endocrinien constant différencie justement les tumeurs de ce type de l'enfant de celles observées chez l'adulte, dans lesquelles la note endocrinienne est :

- inconstante (la tumeur peut être une découverte d'examen systématique),
- discrète (modification de la libido dans l'un ou l'autre sens),
- paradoxale, en apparence (gynécomastie) .

L'entourage de l'enfant est frappé par la rapidité des transformations suivantes :

1/ Transformation de la morphologie générale, d'une part par augmentation rapide de la taille prédominant au début sur les membres inférieurs, puis sur le tronc .

Le poids augmente parallèlement à la taille .

2/ Transformation psychique , d'autre part ,

Affirmation de la personnalité, recherche de l'émancipation, apparition ou accentuation de l'exaltation et des tendances agressives .

3/ Apparition et évolution de caractères sexuels secondaires .

Développement des organes génitaux :

accroissement du volume de la verge,

épaississement et plissement de la peau scrotale,

augmentation du volume de la prostate .

Apparition de la pilosité pubienne qui gagne progressivement d'une part, le pubis et l'ombilic, d'autre part, les bourses .

L'apparition de la pilosité faciale et axillaire est plus tardive .

Développement musculaire .

Hypersécrétion des glandes sébacées souvent accompagnée d'acné faciale .

Modification du timbre de la voix qui prend le caractère rauque et grave de la période de la mue.

4/ Enfin, les érections sont fréquentes, la masturbation est possible, mais on n'observe pas d'éjaculation véritable .

Ces transformations sont habituelles à la puberté .

Elles surprennent parce qu'elles surviennent à un âge précoce , (neuf ou dix ans est l'âge supérieur le plus couramment admis pour pouvoir parler de puberté précoce).

Dans les cas déjà publiés, l'âge d'apparition survient dans les cinq premières années neuf fois sur dix.

NEWNS a rapporté le cas le plus jeune (2 ans et 4 mois).

Quelques nuances intéressantes dans ce tableau clinique peuvent être isolées :

D'une part, si l'âge mental correspond souvent à l'âge réel, parfois même est-il un peu en retard, l'âge osseux est très en avance sur cet âge réel. Il existe une avance d'apparition et une soudure prématurée des points d'ossification épiphysaires .

L'âge dentaire est normal .

D'autre part, et c'est un élément essentiel du diagnostic, il n'existe habituellement pas de développement symétrique des testicules dont l'accroissement de volume est, dans une puberté normale, concomitant à celui de la verge.

Là, un testicule paraît infantile, l'autre est de volume excessif, il s'agit du testicule tumoral .

Le côté où se développe la tumeur est plus fréquemment le côté droit.

On doit rapprocher ce fait des conclusions de la statistique de MELICOW établie sur les 125 tumeurs testiculaires qu'il a observées; 4 fois sur 5 , le côté droit était atteint.

Deux cas d'atteinte bilatérale des testicules ont été rapportés par REZEK et STAUBITZ chez l'enfant, comme FLYNN et GARVEY en avaient rapporté chez l'adulte .

Bien qu'il s'agisse encore de cas d'adultes, notons que CHEVASSU , JEMERIN et PRICE ont vu des tumeurs des cellules de Leydig dans des testicules ectopiques. Mais s'agissait-il de tumeurs authentiques ou d'hyperplasies ?

Dernier caractère intéressant , la gynécomastie .

C'est HUFFMAN le premier qui a rapporté l'association chez un enfant d'une tumeur testiculaire des cellules de Leydig et d'une gynécomastie (certains auteurs ont envisagé une tumeur des cellules de Sertoli à l'origine du syndrome).

Depuis, TAVARES puis JUNCK ont observé une hypertrophie des seins chez leurs malades .

La rareté de ce signe contraste avec la très grande fréquence avec laquelle il est observé chez l'adulte .

Pour son explication, il a suscité des hypothèses nombreuses que EISENSTADT a groupées et qu'il faut citer :

- 1/ Elaboration par la tumeur d'hormones féminisantes .
- 2/ La tumeur dériverait des cellules de Sertoli oestrogéno-sécrétantes ?
- 3/ La tumeur transformerait les androgènes en oestrogènes.
- 4/ L'imprégnation oestrogénique serait d'origine extra-tumorale.
Elle serait cause et non conséquence de la tumeur.
- 5/ La tumeur diminuerait la production d'androgènes et augmenterait la proportion d'oestrogènes.
- 6/ La tumeur élaborerait des hormones anormales .

Nous reviendrons sur ce sujet mais, dès à présent, nous pouvons dire qu'à notre avis, l'hypothèse d'une intervention hypophysaire doit être soulevée en premier lieu et que cette intervention hypophysaire est vraisemblablement secondaire à l'imprégnation de l'organisme par les hormones d'origine tumorale .

Pourquoi est-elle inconstante ? Pourquoi semble-t-elle indépendante de la quantité des 17-céto-stéroïdes éliminés ? Et pourquoi dans un cas adulte (MARTI) est-elle restée unilatérale ?

Il est encore difficile de répondre à ces questions sinon en invoquant le facteur de réceptivité de la glande mammaire elle-même .

II - A S P E C T S B I O L O G I Q U E S

Chez un enfant qui présente une puberté précoce , qu'on ait ou qu'on n'ait pas la notion d'une tumeur testiculaire , une investigation biologique complète doit être pratiquée .

Nous allons voir qu'elle ne permet pas en règle d'affirmer le diagnostic de tumeur testiculaire des cellules de Leydig à l'origine du tableau de pseudo-puberté précoce mais il n'est pas interdit de penser qu'elle pourra permettre ultérieurement d'en expliquer le déterminisme .

A côté de dosages encore rarement pratiqués tels ceux des oestrogènes, du pregnandiol et de ses dérivés , du pregnanetriol , l'enquête hormonale repose actuellement sur trois examens essentiels :

I/ Recherche et dosage des gonadostimulines urinaires.

Pratiquement on dispose de plusieurs examens biologiques.

Soit les examens de diagnostic biologique de grossesse qui mesurent plus habituellement la prolanurie.

Soit le dosage plus spécifique de la Folliculo-stimuline (F.S.H.) et de l'hormone lutéinisante (L.H. ou I.C.S.H.)

(Rappelons à cet endroit que pour ARON la conception dualiste de la gonadostimulation doit être rejetée et que, pour lui, la différence d'action entre les deux prétendues fractions L.H. et F.S.H. est purement quantitative).

Quelque soit l'examen pratiqué :

si le taux d'élimination trouvé est bas (le taux de folliculo-stimuline étant par exemple inférieur à 3 unités-souris) on peut affirmer qu'il s'agit d'une pseudo-puberté précoce . Il n'existe pas de participation hypophysaire .

Mais si le taux est élevé , nous verrons plus loin qu'on ne peut affirmer qu'il s'agisse toujours d'une puberté précoce réelle .

2/ Dosage de l'élimination urinaire globale des I7-céto-stéroïdes .

Il est habituellement nettement élevé au-dessus du chiffre de 2 mg. par 24 heures que TALBOT retient comme le chiffre moyen d'excrétion chez l'enfant impubère .

3/ Fractionnement de ces I7-céto-stéroïdes .

Il montre que l'augmentation porte essentiellement sur les métabolites de l'hormone mâle .

Il peut s'agir d'un fractionnement par chromatographie ou par le digitonosite en alpha et en bêta-I7-céto-stéroïdes .

Valeur des examens biologiques concernant les I7-céto-stéroïdes :

a) Les I7-céto-stéroïdes urinaires ne sont qu'un reflet inconstamment fidèle de l'activité hormonale à laquelle l'organisme est soumis .

Il convient de citer ici le malade observé par ALBRIGHT et cité par TALBOT qui présentait un eunuchoïdisme sans aucun signe de masculinisation malgré une élimination urinaire de I7-céto. à 30 mg. par 24 heures .

Inversement, TALBOT observait encore qu'il existait souvent des pseudo-pubertés précoces d'origine testiculaire où l'élimination urinaire des I7-céto. n'était, pour l'âge physiologique, que très légèrement supérieure à la moyenne. Nous en parlerons dans la IIIème partie .

Existe-t-il dans ce cas un facteur de terrain (hypersensibilité de l'organisme à de faibles doses d'androgènes) ?

Ou doit-on supposer que les androgènes ne s'éliminent qu'en faible partie sous forme de I7-céto-stéroïdes ?

Pour RIVRON, les I7-céto. neutres ne sont qu'une partie du catabolisme des androgènes. Il n'y a pas nécessairement parallélisme entre les résultats des deux méthodes, biologique (dosage des androgènes sur le développement de la crête du chapon) et chimique (dosage des I7-oéto.)

b) Après la critique du taux global d'excrétion urinaire des I7-céto., il convient de faire celle des méthodes de fractionnement.

Ces méthodes devraient permettre de séparer les divers métabolites et de les rattacher, plus facilement, à une origine surrénalienne ou testiculaire.

" Mais, dit ROMANI, les fractions spécifiquement gonadiques, telles l'androstérone et l'étiocolanolone, ont, en fait, une origine mixte, l'androstérone pouvant aussi provenir de la dégradation de métabolites d'origine surrénalienne (androsténone et même II-hydroxy-androsténone) et l'étiocolanolone pouvant résulter de la dégradation du cortisol ".

Enfin, tous les chimistes reconnaissent qu'une chromatographie n'a de valeur que sur des taux de I7-céto-stéroïdes au moins normaux (c'est-à-dire voisins de ceux de l'adulte GUINET).

LELONG, JAYLE et leurs collaborateurs ont pu isoler dans l'urine de quatre enfants atteints de virilisme ou de puberté précoce (vraie ou fausse) une augmentation très nette et plusieurs fois contrôlée des sulfates de 3-béto-stéroïdes non cétoniques.

Dans un cas, cette augmentation avait même précédé les signes de puberté précoce.

Cette fraction, sulfo-conjugée et butylosoluble en milieu alcalin (S.B.S.II), représenterait à leurs yeux un métabolite de l'hormone virilisante.

Faible chez l'enfant, elle augmente progressivement avec l'âge. Elle garde des valeurs constantes chez l'adulte, étant deux fois plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Son origine peut être gonadique ou surrénalienne.

C'est là qu'achoppent tous les examens biologiques. Il n'en est aucun qui puisse apporter la preuve de l'origine testiculaire ou surrénalienne de la pseudo-puberté précoce.

RESULTATS COMPARATIFS DES EXAMENS BIOLOGIQUES PRATIQUES

I/ Gonadestimulines urinaires :

a) La réaction d'Ascheim-Zondeck était négative dans les cas observés par FRASER, TAVARES et STAUBITZ , mais dans le cas adulte de DIAMOND, elle ne devint négative qu'après l'intervention alors qu'auparavant elle s'était élevée à 250 unités .

b) La réaction de Friedman a toujours été trouvée négative à l'exception du cas de HUNT .

c) La Folliculo-stimuline, dans le cas que nous avons observé , a toujours été élevée à un taux supérieur à celui correspondant à l'âge réel .

Un des deux cas rapportés par LEVINE avait un taux de gonadotrophine urinaire (F.S.H.) inférieur à 5 U.S. avant l'opération ; 3 ans plus tard, il s'élevait à 104 U.S. (la recherche de L.H. était restée constamment négative).

La puberté était à vrai dire complète avec pollutions nocturnes et elle n'était plus précoce puisque l'enfant avait 11 ans .

Le deuxième enfant observé par LEVINE , sur lequel il ne donne malheureusement que très peu de renseignements , avait, pour sa part, à 3 ans et 11 mois, une élimination urinaire de L.H. de 500 U.S./l. avant l'hémi-castration .

2/ Elimination urinaire globale des 17-oéto-stéroïdes .

Le chiffre rapporté n'est pas constamment élevé.

Si le malade de ROCCHI éliminait 369 mg./24 heures, ce qui semble le chiffre le plus élevé qui ait été observé, celui de MELICOW n'en éliminait que 7,4 mg. et celui de HERTZ entre 2 et 4 mg./24 h.

Comme élément comparatif, on peut rappeler le chiffre considérable rapporté dans l'observation de MASSON et VENNING .

Quelques semaines avant la mort de cet adulte en relation avec des métastases , les chiffres atteignaient jusqu'à 1040 mg. pour 24 heures .

3/ A notre connaissance ,les stéroïdogrammes n'ont été pratiqués que trois fois .

On sait qu'il s'agit d'une méthode de fractionnement par adsorption et élution fractionnées .

a) Dans le cas de COOK, par la méthode de ZYGMUNTOWICZ, on a mis en évidence une élimination presque exclusive de 3-alpha-7-I7-cétostéroïde (métabolite de la testostérone) situé dans la vague III. Toutes les autres fractions avaient un chiffre absolu d'élimination inférieur à ce qu'on observe chez l'adulte.

b) Dans le cas de SCHMIDT, il existait une flèche très élevée d'élimination dans les vagues IV et V (androstérone et étiocholanolone).

c) Dans notre cas, on l'a vu, élimination massive et nettement prédominante dans les vagues IV et V , VI et VII et VIII .

Pour le Pr. Agr. GUINET, l'augmentation des vagues IV et V concorde avec ce que l'on sait des métabolites de la testostérone, tels l'androstérone et l'étiocholanolone .

L'exagération des clochers VI et VII signe l'augmentation des II oxy-I7-céto-stéroïdes (II-céto et II-hydroxy-androstérone d'une part, II-céto et II-hydroxy-étiocholanolone d'autre part).

Ceux-ci proviennent, à l'état normal, d'androgènes et de corticoïdes surrénaliens. Comme ils ont disparu après l'ablation de la tumeur, il est permis de supposer que le testicule tumoral a excrété des stéroïdes anormaux qui se sont métabolisés comme des hormones surrénales .

Le testicule excréant physiologiquement un delta-5-pregnenolone, il est possible que ce stéroïde soit capable de se métaboliser en II-oxy-I7-céto-stéroïde .

4/ Dans les examens rarement pratiqués :

a) Le dosage des oestrogènes urinaires montrait dans le cas de THAMDRUP une élimination entre 50 et 200 unités-souris .

Leur hypersécrétion a été plus fréquemment retrouvée chez l'adulte (HUNT et BUDD : 1000 U.S. , GILBERT-DREYFUS et MORICARD : 1000 U.S. puis moins de 200 U.S./l. après l'intervention .

b) Le pregnandiol et ses dérivés ont été peu dosés .

Il existait une élimination excessive dans le cas rapporté par GUINET avec chute des chiffres après l'intervention .

c) Nous avons dosé, pour la première fois, croyons-nous, le pregnanetriol considérablement élevé à 4.843 gammas avant l'opération et indosable après .

Ce corps est de provenance usuelle surrénalienne à partir de la 17-alpha-hydroxyprogesterone.

Sa disparition après l'exérèse de la tumeur apporte une nouvelle preuve de la sécrétion par cette tumeur de stéroïdes anormaux, apparemment surrénaliens .

La revue des résultats des investigations biologiques pratiquées montre donc leur grande variabilité .

a/ Le chiffre global des 17-céto-stéroïdes éliminés en 24 heures dans les urines peut être voisin du chiffre moyen d'élimination d'un enfant prépubère ou s'élever à plus de 150 fois ce chiffre moyen.

b/ Le fractionnement de ces 17-céto-stéroïdes montre que la flèche d'élimination peut siéger aussi bien dans les fractions dites surrénaliennes que testiculaires .

c/ L'élimination quotidienne de gonadotrophines urinaires peut être normale ou bien supérieure à celle qui correspond habituellement à l'âge réel .

d/ L'excrétion élevée du pregnanetriol n'est pas spécifique d'une atteinte surrénalienne puisque nous l'avons observée dans le cas que nous avons rapporté .

III - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

DES TUMEURS TESTICULAIRES DES CELLULES DE LEYDIG

Il existe peu de variations dans l'aspect anatomo-pathologique des tumeurs le plus souvent rencontrées .

A quelques détails près, la tumeur testiculaire reste morphologiquement toujours semblable à elle-même .

a) CARACTERES GENERAUX

Il s'agit, le plus souvent, d'une tumeur unique, petite et homogène (ce caractère de monotonie histologique est important. En effet, dans les dysembryomes testiculaires, il existe fréquemment une hyperplasie des cellules de Leydig).

La tumeur se distingue du tissu testiculaire normal par
 sa couleur (jaune-chamois, rose-saumon; grisâtre, blanche exceptionnellement),
 sa consistance, souvent molle,
 la capsule qui la limite, inconstamment, il est vrai .

Les cellules qui la constituent sont groupées dans une structure endocrine

massive, en travées évoquant le tissu hépatique,
 aérée, d'aspect réticulé rappelant la cortico-surrénale,
 en plages comme les îlots leydigiens normaux,
périvasculaire autour d'un riche réseau capillaire à cavités sinusoides.

Chaque cellule possède habituellement les mêmes caractères que ceux des cellules de Leydig normales .

Elle est habituellement volumineuse . Le diamètre moyen mesure de 14 à 21 microns .

La forme est polygonale ou ovoïde .

Le cytoplasme est abondant, granuleux, éosinophile ou clair et spongiocytaire .

Il est fuschinophile et se colore en pourpre par l'acide phosphotungstique-hématoxyline (COOK).

Inconstamment on remarque au Soudan la répartition inégale des graisses, le glycogène en petite quantité.

Les cristalloïdes de REINKE sont exceptionnels (alors qu'on les retrouve dans les hyperplasies des cellules sympathicotropes de l'ovaire décrites par BERGER. Ces hyperplasies sont souvent à l'origine d'un syndrome de virilisation).

MASSON distinguait :

un endoplasme sombre à grosses granulations autour du noyau,

un exoplasme clair, en croissant, avec de fines vacuoles lipidiques.

Le noyau est plutôt gros mais sa taille, sa forme, sa colorabilité sont variables. Il est le plus souvent rond, pâle, excentré .

Le réseau chromatinien est ténu, les mitochondries fines .

Il existe un ou deux nucléoles proéminents .

les cellules plurinucléées ne sont pas rares .

On n'a pas pu jusqu'à lors caractériser histochimiquement l'hormone stéroïde sécrétée .

Le tissu conjonctif apparaît en épais trousseaux fibreux séparant des nodules et en fins rameaux circulant entre des nappes cellulaires .

A la périphérie , il constitue souvent une nette cloison péritumorale .

Le tissu testiculaire normal juxtatumoral présente des altérations fréquentes de la lignée spermatique tendant, chez l'enfant, à une prématuration des tubes séminifères, ce qui contraste avec la dédifférentiation souvent observée chez l'adulte avec une tendance nette à l'involution des tubes séminifères.

b) PARTICULARITES ORIGINALES

La tumeur elle-même peut être constituée d'un ou de plusieurs nodules. Elle peut être uni ou bilatérale, nous l'avons vu.

Elle peut être séparée du testicule et donner l'impression qu'il existe une troisième gonade (BARRETT). Pour comprendre l'existence de ces tumeurs extra-testiculaires, il faut rappeler que BERGER, NELSON, Mac DONALD et ALTMANN ont retrouvé des cellules ayant tous les caractères morphologiques des cellules de Leydig et les mêmes affinités tinctoriales dans l'albuginée, le rete testis et même l'épididyme et le cordon.

L'organogénèse de la gonade explique qu'à l'occasion de la juxtaposition des cordons sexuels et de la couche mésenchymateuse appelée à constituer l'albuginée il y ait possibilité de migration de cellules ou de groupes cellulaires dans l'albuginée.

La tumeur peut encore ne pas être homogène et dans ce néoplasme massif on peut observer des zones hémorragiques ou nécrotiques, voire calcifiées (JAMES et SHUPE, TAVARES).

Au sujet des calcifications qu'on retrouve parfois dans ces tumeurs, citons la mise en évidence par COOK d'une réaction très positive de phosphatase alcaline (GOMORI) dans la tumeur qu'il a examinée et qui expliquerait, pour lui, la fréquence de ces foyers de calcification.

Cette conception est discutée.

Les vacuoles cytoplasmiques peuvent être véritablement monstrueuses (un des cas de CABANNE). Leur contenu a prêté à discussion.

Lipidique pour MASSON, riche en phosphatase alcaline, avons-nous vu pour COOK, FLORENTIN et RAUBER pensaient qu'il était constitué de substances préhormonales .

L'observation de divisions cellulaires est, elle aussi, inconstante. FLORENTIN et RAUBER ont vu quelques amitoses , MASSON a observé des mitoses bi et tripolaires dans un des deux cas qu'il a rapportés; d'autres, comme COOK, n'ont pas vu de divisions .

La capsule qui circonscrit habituellement la tumeur est inconstante. Elle peut être infiltrée de cellules ou de groupes de cellules tumorales .

Il existe des cas où manque le tissu testiculaire normal péritumoral .

Nous avons déjà parlé de l'évolution inégale des tubes spermatogènes.

Jamais cependant, n'ont été observés des spermatozoïdes au stade terminal bien que l'évolution spermatogène puisse atteindre un stade très avancé .

STEWART et SCHMIDT qui ont chacun observé un cas où la spermatogénèse était quasi complète ont insisté sur le contact étroit qui existait entre la tumeur et les tubes séminifères .

Pour SCHMIDT et TONUTTI, la maturation spermatogène résulte de l'action locale des androgènes . Elle tend à transformer la pseudo-puberté précoce en puberté précoce réelle .

Pour étayer cette hypothèse, il faut citer le cas observé par RIVRON d'une pseudo-puberté précoce par tumeur surrénalienne .

A l'âge de 5 ans, le dosage urinaire des gonadostimulines était normal mais les 17-céto-stéroïdes étaient éliminés au chiffre saisissant de 1600 mg. par 24 h.

La biopsie de testicules d'apparence pubères révéla une maturation complète de la lignée séminale et des spermatozoïdes furent découverts dans l'urine de l'enfant .

La relation classique qu'on établit entre la pseudo-puberté précoce d'origine surrénalienne et l'association : grosse verge-petits testicules se révèle donc , elle aussi, un schéma trop simpliste .

Il faut encore citer l'examen microscopique curieux du cas adulte de CHRISTESON et NETTLESHIP où il ne restait de l'appareil séminifère que les membranes conjonctives des tubules avec, à l'intérieur, à côté de rares cellules rudimentaires de la lignée reproductive une véritable infiltration par des cellules de Leydig .

Sur cet aspect singulier, les auteurs formulaient l'hypothèse de l'origine épithéliale séminifère de la cellule interstitielle .

Il semble plus vraisemblable d'admettre que ce cas répond à une hyperplasie interstitielle compensatrice de l'involution spermatogène du vieillard.

Enfin, dernière particularité, sachons qu'il n'est pas rare qu'il existe une réaction de la vaginale et que cette réaction peut être à l'origine de la découverte de la tumeur .

IV - P R O N O S T I C H I S T O L O G I Q U E

Le problème du pronostic de ces tumeurs est un des plus difficiles et assurément le plus angoissant à résoudre .

CHARPURE a retenu quatre caractères histologiques de malignité :

- a/ Le pléomorphisme accentué des cellules tumorales .
- b/ L'existence de mitoses atypiques géantes .
- c/ L'absence de pigment brun dans le cytoplasme .
- d/ La présence de cellules tumorales emboliques dans les vaisseaux lymphatiques .

Le caractère localisé de telles tumeurs , l'existence d'une capsule qui les limite sont des éléments d'un pronostic favorable mais le recul observé dans certains cas où des cellules tumorales avaient envahi la capsule -ce qui semble relativement fréquent -, l'existence de cellules ectopiques dans des testicules normaux dont nous avons déjà parlé , retiennent de poser un pronostic défavorable sur un seul examen .

Inversement, l'aspect rassurant du premier examen histologique doit retenir d'être trop optimiste .

Dans les métastases que MASSON a observées, les caractères étaient absolument les mêmes que ceux de la tumeur primitive .

"Dans aucune d'elles ,dit-il,pourtant en croissance rapide , je n'ai pu trouver une atypie cellulaire ni une seule mitose ".

Depuis ses publications,on considère avec WARREN que le seul critère de malignité d'une tumeur est l'existence d'une métastase .

Le cas de MASSON où la métastase n'est apparue qu'après une évolution de plus de 8 années contraint à demander qu'un délai d'au moins 10 ans se soit écoulé avant qu'on puisse affirmer la bénignité .

Bien entendu, l'évolution peut être bien plus courte . Le malade adulte de TEDESCHI et BURKE est décédé de métastases abdominales 45 jours après une orchidectomie (il faut préciser que la tumeur des cellules de Leydig était extra-testiculaire).

Jusqu'à présent, aucune observation n'a été rapportée de tumeur des cellules de Leydig d'évolution maligne chez l'enfant .

Une certaine confusion semble s'être produite dans les pays anglo-saxons au sujet d'un des cas que MASSON a rapportés.

Après de THAMDRUP il a été affirmatif, le plus jeune des malades qu'il ait vu porteur d'une telle tumeur avait 32 ans . MASSON avait simplement formulé l'hypothèse que la tumeur avait pu exister dès avant la puberté .

V - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous en avons abordé les difficultés dans la plupart des chapitres précédents. Nous n'en brosserons donc à présent qu'un tableau schématique.

En dehors de quelques pièges rares que nous citerons en fin de chapitre, pour arriver au diagnostic de "Pseudo-puberté précoce par tumeur testiculaire des cellules de Leydig", il faut avoir franchi deux étapes essentielles, c'est-à-dire qu'il faut avoir éliminé d'abord les vraies pubertés précoces et puis les pseudo-pubertés précoces d'origine surrénalienne.

I/ On élimine les vraies pubertés précoces constitutionnelles ou cérébrales par :

a) L'examen du contenu scrotal : Il existe une augmentation symétrique des deux testicules.

Des erreurs par défaut peuvent être commises si l'un d'eux est ectopique ou atrophique (par anomalie congénitale, traumatisme ou orchite).

Des erreurs par excès peuvent résulter de tumeurs bilatérales des cellules de Leydig si elles sont profondément incluses dans le parenchyme testiculaire.

b) La découverte de sperme au massage prostatique ou l'existence d'éjaculations. Ainsi est manifeste la maturation spermatique et l'intervention hypophysaire vraisemblable.

c) Une biopsie testiculaire éventuelle qui précise le stade du développement des gonades.

Rappelons le cas véritablement exceptionnel de RIVRON avec maturation séminale complète par tumeur surrénalienne avec excrétion de 1600 mg./24 h. de 17-céto. Il s'agit d'un cas frontière entre la pseudo et la vraie puberté précoce.

d) Les dosages hormonaux révéleront l'existence dans l'urine des stimulines hypophysaires (F.S.H. supérieure à 3 U.S.) et des I7-céto-stéroïdes à un taux correspondant à celui d'un adolescent normal .

e) Les autres arguments ne seront qu'évoqués

Antécédents familiaux, néonataux, signes d'accompagnement.

Examens complémentaires : Fond d'oeil, radios du crâne, électro-encéphalogramme, encéphalographie gazeuse .

Le diagnostic de ces vraies pubertés précoces est habituellement aisé. Il faut cependant savoir qu'il existe des tumeurs sécrétant des gonadostimulines (donc à l'origine de vraies pubertés précoces) dont le siège peut être très inattendu comme le tératome à gonadotrophines rapporté par LEVINE .
(tumeur de la fosse, maturation parallèle séminale et interstitielle , F.S.H.=832 U.S.)

2/ Pour éliminer les pseudo-pubertés précoces qui ne sont pas dues à des tumeurs testiculaires , essentiellement celles des hyperplasies ou des tumeurs surrénaliennes, là encore l'examen du contenu scrotal garde toute son importance :

a) Ou bien il existe une ou plusieurs tumeurs testiculaires

Le diagnostic de tumeur des cellules de Leydig est presque certain. (ce problème est développé plus loin dans un chapitre qui traite des surrénales aberrantes intratesticulaires).

La tumeur testiculaire doit cependant faire évoquer le dysembryome. Rappelons le cas démonstratif observé par CROUCH : tumeur scrotale gauche , I7-céto. à 18 mg./24 h/ , note surrénalienne incontestable avec obésité, hypertrichose et élimination élevée des I7-hydroxy-stéroïdes. Evolution fatale en un an .

b) Ou bien il n'existe pas de tumeur testiculaire, et, au contraire, les deux testicules sont petits, de taille infantile . Le diagnostic d'hyperplasie surrénalienne est alors vraisemblable.

Il n'y a pas d'émission de sperme , la biopsie testiculaire peut vérifier l'immaturité de la gonade .

L'intumescence des surrénales pourra parfois être mise en évidence par la palpation des fosses lombaires, plus aisément par la radiologie : urographie intra-veineuse, rétropneumopéritoine .

On l'a vu, les résultats des examens biologiques ne peuvent convaincre : le chiffre moyen des I7-céto. urinaires serait quintuplé avec, au fractionnement, une flèche de migration dans les vagues surrénaliennes ; le chiffre d'excrétion des I7-hydroxy. serait lui aussi modifié et il n'existerait pas d'excrétion urinaire de gonadotrophines .

Exceptionnellement, la sécrétion androgénique peut n'être pas surrénalienne et provenir d'une tumeur plus rare, souvent hétérogène comme le tératome présacré observé par RHODEN : puberté à 9 mois, grosse verge, petits testicules, réaction de Friedman négative, biopsie testiculaire normale, tumeur sacro-coccygienne .

3/ Il faut enfin mentionner deux tableaux qu'on peut être amené à rencontrer :

a) L'impregnation androgénique d'origine thérapeutique, notamment dans les tentatives de cure médicale d'ectopie testiculaire .

b) Le développement prématuré et isolé des poils sexuels (Premature pubarche). Les autres signes pubertaires n'apparaissent que quelques années plus tard à un âge normal .

Il faut reconnaître que la confusion est bien difficile entre ces diagnostics et celui d'une puberté précoce par tumeur testiculaire .

VI - EVOLUTION POST-OPERATOIRE

Le diagnostic de tumeur testiculaire des cellules de Leydig étant établi ou soupçonné, il s'écoule généralement peu de temps avant que le malade soit confié au chirurgien pour qu'il pratique l'exérèse de la tumeur .

Pourtant, le malade FLORENTIN et RAUBER a gardé sa tumeur pendant 12 ans, celui de STAUBITZ pendant 17 ans .

APRES L'ORCHIDECTOMIE, que deviennent les signes cliniques et biologiques ?

Ce qui frappe, c'est la grande discrétion des modifications post-opératoires conditionnée sans doute par le peu de recul observé avant la publication de chaque cas .

Une fois sur trois, il n'existe pas de régression des caractères sexuels secondaires déjà manifestés .

Dans la moitié des cas, la régression n'est que partielle .

Ce sont les transformations psychiques qui semblent les premières à apparaître (un des enfants vus par JUNCK avait été interné dans un établissement pénitentiaire pour son agressivité . Il en est rapidement sorti après l'intervention et s'est aisément réinséré dans la société).

La morphologie générale ,notamment l'hypertrophie musculaire,semble céder,elle aussi, facilement .

La pilosité et l'acné demandent toujours quelques mois pour s'effacer et leur disparition est inconstante .

La voix retrouve difficilement son timbre antérieur .

La taille du pénis semble définitivement acquise, la diminution des chiffres de mensuration est toujours minime, 1 ou 2 cm.

Il faut signaler l'augmentation de taille du testicule restant .

JAMES et SHUPE , puis JUNCK (1 fois sur les 2 cas observés), THAMDRUP et LEVINE ont insisté sur cet accroissement de volume .

Dans un délai variable (6 à 18 mois), le testicule restant avait plus que doublé .

Dans le syndrome biologique hormonal, quand le tableau est pur, le mécanisme simple, le retour à des chiffres normaux des résultats des examens est rapide .

L'enfant de ROCCHI (369 mg./24 h. de 17-céto-stéroïdes urinaires avant l'opération) n'en éliminait plus que 5 mg./24 h. cinq jours après l'intervention.

Celui de NEWNS : 13,5 mg./24 h. avant l'opération, 0,9 mg. huit jours après .

Quand le tableau n'est pas pur, l'évolution n'a pas cette simplicité. Nous avons rassemblé dans un chapitre spécial quelques observations originales dont les anomalies biologiques d'évolution inattendue méritent une tentative d'interprétation .

C H A P I T R E T R O I S I E M E

P R O B L E M E S P A R T I C U L I E R S

P O S E S P A R L E S T U M E U R S T E S T I C U L A I R E S

D E S C E L L U L E S D E L E Y D I G

D'ORDRE BIOLOGIQUE : celui de leur éventuel retentissement
pluriendocrinien

D'ORDRE ANATOMO - PATHOLOGIQUE :

- l'hypothèse des surrénales aberrantes
intratesticulaires

- l'histopathogénie de ces tumeurs .

I - LE RETENTISSEMENT PLURIENDOCRINIE DE LA TUMEUR TESTICULAIRE

La trop grande inconstance du schéma que nous nous étions préparé à rencontrer, les écarts trop importants que nous avons observés, cette variabilité des résultats biologiques, nous poussent à rassembler dans ce chapitre spécial des faits qui plaident en faveur d'un bouleversement fonctionnel que nous croyons secondaire à l'activité hormonale de la tumeur .

Ce bouleversement se traduit par un syndrome pluriendocrinien d'intensité et de diffusion variables .

D'une part, nous rappellerons les observations de SANDBLOM, de COOK et de STAUBITZ en faveur d'un "entraînement surrénalien".

D'autre part, nous rapporterons les preuves directes et indirectes de l'activité hypophysaire que nous avons relevées dans les cas décrits .

A/ Entraînement surrénalien .

I) Le cas de SANDBLOM est très évocateur .

Il concernait un enfant de 3 ans et demi atteint de macrogénitosomie avec une excrétion urinaire de 17-céto-stéroïdes à 23 mg./24 h.

Dans un premier temps, on est intervenu sur les surrénales . A droite, la glande paraissait normale, on a pratiqué l'ablation de la surrénale gauche .

L'examen anatomo-pathologique n'y révéla que des modifications circulatoires, pas de tumeur ni d'hyperplasie de la glande .

Dans un deuxième temps, on fit l'exérèse du testicule gauche porteur d'une tumeur des cellules de Leydig .

L'excrétion urinaire des I7-céto., après avoir atteint le chiffre post-opératoire de 64 mg./24 h. ne subit qu'une régression partielle sans retour des chiffres à la normale . Six mois après l'intervention, ils étaient encore à 10 mg., à 17 mg. après un an et 14 mg. après 32 mois .

Les caractères sexuels secondaires avaient cependant considérablement régressé et rien ne pouvait faire penser à une évolution maligne .

On peut admettre que dans ce cas, il a existé une réaction surrénalienne à l'imprégnation androgénique d'origine tumorale . Cette réaction est restée d'ailleurs dans des limites paraphysiologiques puisque l'examen macroscopique et microscopique de la première intervention n'avait pas révélé d'anomalies .

Cette réaction a été directe ou secondaire à une intervention hypophysaire (la prolanurie était dans des limites à peu près normales à 40 U.S.).

Après l'ablation de la tumeur testiculaire, le fonctionnement surrénalien excessif, du moins dans sa date d'apparition, n'a pas cessé immédiatement .

Les mécanismes physiologiques de l'homéostasie semblent avoir besoin dans certains cas d'un délai de latence pour leur mise en action comme pour leur mise au repos .

2) Dans l'observation rapportée par COOK, on peut trouver d'autres stigmates de l'intervention surrénalienne .

A l'imprégnation androgénique clinique (I7-céto. entre 2 et 4 mg/24 h. s'associaient une éosinopénie , une discrète rétention de Cl et Na et une élévation modérée de la glycémie et de la tension artérielle .

Tous ces éléments redevenaient normaux aussitôt après l'hémicas-
tration .

3) L'observation de STAUBITZ est d'interprétation plus difficile .

Il s'agissait d'une pseudo-puberté précoce apparue à l'âge de 3 ans.

L'intervention n'eut lieu que 17 ans plus tard sur des testicules tumoraux bilatéraux de type nodulaire .

Avant l'intervention, I7-céto. à 39, 52 et 73 mg./24 h. avec un fractionnement constitué d'alpha à 72 mg. et de bêta à 1,2 mg.

Après l'orchidectomie bilatérale , l'excrétion des I7-céto. urinaires subit un phénomène de rebond : II3, I42, I04 et jusqu'à I57 mg./24 h.

Trois mois et demi après l'intervention, les I7-céto. commençaient à décroître à 69,6 mg./24 h. avec un rapport alpha sur bêta peu différent du rapport préopératoire .

L'hypothèse d'une métastase fut soulevée et non retenue et le pronostic fut si favorable que le malade put être incorporé dans l'armée U.S.

Pour interpréter cette observation, plusieurs auteurs ont soulevé l'hypothèse tentante d'une participation surrénalienne . Elle est difficilement niable mais bien des questions restent à résoudre .

Est-elle asynchrone à l'activité tumorale testiculaire comme dans le cas d'une hypersécrétion primitive hypophysaire avec double stimulation ? La réaction d'Ascheim-Zondeck négative entre les deux hémicastrations est un argument contre cette hypothèse .

Est-elle apparue secondairement par un phénomène d' "entraînement surrénalien", l'action prolongée des androgènes suffisant à expliquer que la mise au repos ne se fasse qu'à retardement ?

L'évolution, seule, donnera une réponse à ces questions .

B/ Activité hypophysaire

a) La preuve biologique de cette activité a pu être obtenue dans les cas déjà cités de HUNT et BUDD , DIAMOND et IMPICK , LEVINE , REINERS , et HORN comme dans celui que nous avons rapporté .

b) La preuve anatomique peut être tirée d'un cas intéressant , la deuxième observation rapportée par MASSON .

Il s'agissait d'un adulte de 32 ans opéré d'une tumeur testiculaire gauche . MASSON pensait qu'elle avait dû se développer au moment de la puberté ou même antérieurement .

La vérification qui suivit le décès par généralisation métastatique 9 ans après l'hémicastration, permit de découvrir, à côté de métastases abondantes, une hypertrophie hypophysaire qui se révéla à l'examen histologique n'être qu'une hyperplasie diffuse .

c) L'existence de la gynécomastie permet aussi d'évoquer l'intervention hypophysaire , non seulement en raison de la connaissance qu'on a de la stimuline galactogène qu'elle sécrète, mais en raison de son action irremplaçable .

La preuve expérimentale a été faite que la gynécomastie est entièrement prévenue par l'hypophysectomie (MAYERS) ou par section de la tige hypophysaire (importance des relations intimes qui unissent l'hypophyse aux commandes diencephaliques (DE GENNES) .

Mc CULLAGH et ROSSMILLER ont pu provoquer une gynécomastie sur des mâles hypogonadiques par l'administration prolongée de méthyltestostérone . On doit supposer que la transformation s'est opérée par l'intermédiaire de l'hypophyse .

Par parenthèses, ceci s'oppose à ce qu'on sait expérimentalement de l'action directe de la testostérone sur les tubules spermatogènes, chez l'animal (SIMPSON , EVANS) et chez l'homme (KINSELL).

d) Enfin, nous pouvons introduire une autre supposition. A côté de l'hypothèse que nous formulons d'une réaction hypophysaire sous forme d'hypersécrétion de F.S.H. et d'A.C.T.H., il n'est pas exclu de penser à une hypersécrétion possible de T.S.H.

La mesure de l'activité thyroïdienne a été rarement effectuée , vraisemblablement en raison de sa difficulté chez l'enfant .

REZEK et ses collaborateurs ont trouvé chez l'enfant qu'ils ont pu suivre pendant 14 ans un métabolisme de base à + 36 et + 41 (mesures effectuées entre les deux orchidectomies) .

Nous ne ferons qu'évoquer à cet endroit, à titre d'argument fragile sans aucun doute, les modifications du taux de la cholestérolémie chez le malade que nous avons suivi . Elle s'élevait à 1,25 g./l. avant l'hémi-castration et dans les premiers mois qui l'ont suivie , pour atteindre 2,35 g./l. à partir du 7ème mois.

Au terme de ce chapitre, nous constatons ceci :

Il existe le tableau simple d'une tumeur testiculaire des cellules de Leydig androgéno-sécrétante qui s'accompagne de macrogénitosomie .

Sans grand délai, les effets rétrocedent quand la cause (la tumeur) est supprimée .

Il existe aussi des tableaux plus complexes , les androgènes agissent sur les tubes séminifères, peut-être sur le cortex surrénalien et sur l'anté-hypophyse .L'activité réactionnelle hypophysaire peut s'exercer à son tour sur chacune des glandes cibles : la fraction germinative du testicule, la surrénale, la mamelle, la thyroïde .

La cause primitive étant alors supprimée , nous avons toutes les raisons de croire que les effets ne peuvent disparaître -avec leurs stigmates cliniques et biologiques- qu'après un certain temps de latence .

Encore n'est-il pas certain que chacun d'eux soit réversible .

II - PROBLEME DES SURRENALES ABERRANTES INTRATESTICULAIRES

ET DE LEURS TUMEURS

Il mérite qu'on s'y arrête car des conceptions inconciliables s'opposent à son sujet .

A/ Quelques faits

CHRISTESON rapporte que dans un testicule atrophique il a observé plusieurs groupes de cellules pâles, larges et rondes , au noyau central et dont la morphologie évoquait fortement celle des cellules du cortex surrénalien .

WARREN , FRIEDMAN et ASH reconnaissent aussi avoir souvent observé des amas de cellules de ce type dans les testicules .

GLYNN, d'une part, SCULLY et PARHAM, de l'autre, ont présenté un cas de surrénale aberrante intratesticulaire .

Par ailleurs, un certain nombre de cas de tumeurs testiculaires décrits comme des tumeurs des cellules de Leydig ont été plus tard discutés et considérés par certains auteurs comme des tumeurs surrénaliennes aberrantes .

C'est ce que pensaient CHRISTESON et NETTLESHIP du cas de PANA , STEWART du cas de JAMES, et SHUPE . KARSNER allait jusqu'à dire que pour lui, les tumeurs ovariennes et testiculaires étaient d'origine surrénalienne (cité par JAMES) .

B/ Arguments invoqués et leur discussion

En vérité, il faut avouer que l'identification de telles cellules ou de tels groupes cellulaires est très difficile .

La ressemblance est frappante entre les cellules du cortex surrénalien et les cellules interstitielles du testicule .

SCULLY et PARHAM s'appuient sur les critères suivants pour affirmer l'origine cortico-surrénale des amas cellulaires qu'on rencontre dans le testicule ou dans son voisinage :

a) soit qu'il existe des nuances morphologiques telles que l'existence dans le cytoplasme de minuscules gouttelettes de graisse .

b) soit qu'il existe des anomalies de l'excrétion hormonale, par exemple une augmentation franche des oestrogènes urinaires .

c) soit enfin qu'il y ait association d'une hyperplasie cortico-surrénalienne et d'une tumeur testiculaire, les mêmes cellules étant observées dans la tumeur testiculaire et dans les surrénales .

D'emblée, on doit reconnaître que les deux premiers critères sont très discutables .

a) On sait que les cellules de Leydig subissent souvent une évolution spongiocytaire. Dans des tumeurs de Leydig incontestées on a observé la présence de lipides et de pigments .

Quant à l'absence des cristalloïdes de Reinke, invoquée par HERTZ en particulier, elle ne constitue pas non plus un critère valable, puisque leur présence est inconstante dans les cellules de Leydig normales et qu'on ne les a jamais retrouvés avant la puberté .

b) Il est aussi difficile d'attribuer l'excrétion urinaire d'oestrogènes à une surrénale même aberrante qu'à un tissu testiculaire. On a apporté les preuves cliniques et biologiques de la production d'oestrogènes par les cellules interstitielles (HERMANN) de même qu'on a prouvé que la transformation métabolique de la testostérone en oestradiol était possible (WEST).

c) Le troisième critère est plus troublant .

L'association d'hyperplasie surrénalienne et de nodules ou de tumeurs testiculaires ne prête pas à discussion . Les cas rapportés sont incontestables . Citons ceux de COHEN (les nodules du centre du testicule mesuraient 2/1 cm.), . WILKINS (cas décrit en 1940, testicule gauche 30 gr., testicule droit 8 g.), ALLISON , THELANDER , PIYARATN . Mais l'explication qu'on a donnée de cette association n'est pas univoque .

Pour certains auteurs, les nodules observés dans le testicule ou dans son voisinage sont constitués de tissu surrénalien qui s'est hyperplasié en même temps que s'hyperplasia le tissu surrénalien eutopique sous l'incitation de la corticotrophine hypophysaire. Celle-ci est secondaire à l'incapacité de la surrénale de synthétiser le cortisol (hypothèse de BARTTER qui n'a cependant été confirmée que par une seule observation d'hypersécrétion d'A.C.T.H.).

ALBRIGHT et POLZER suggèrent pour leur part qu'il s'agit d'un tissu leydigien dont le développement répond à une lésion hypophysaire primitive à l'origine d'une double stimulation surrénalienne et testiculaire .

LANDING et GOLD qui ont eu le privilège d'observer trois cas où s'associaient l'hyperplasie surrénalienne et les nodules testiculaires ont fait les remarques suivantes :

1/ Les surrénales étaient toujours nettement hypertrophiées (plus de 10 g. chacune).

2/ L'antehypophyse avait un aspect sécrétoire avec accroissement des cellules basophiles et diminution relative des éosinophiles .

3/ Les testicules étaient immatures sans activité spermatogène.

4/ Il existait dans le hile et le rete testis, parfois à proximité immédiate des nerfs, des petits nodules non encapsulés, constitués de cellules de Leydig typiques dont la morphologie et l'agencement différaient des éléments constitutifs des surrénales hyperplasiées .

5/ Il existait, en outre, des nodules encapsulés (diamètre moyen de l'ordre de 3 mm.) adjacents au testicule ou à l'épididyme, constitués des mêmes cellules, aux mêmes affinités tinctoriales, arrangées selon le même mode que dans les surrénales hyperplasiées et que LANDING et GOLD considéraient comme des nodules surrénaux ectopiques .

Il semble bien que les arguments qu'ils présentaient pour affirmer l'origine testiculaire des premiers nodules pouvaient leur permettre d'envisager la même origine pour les autres .

Ce qui les en a retenus, c'est l'existence d'une capsule et la plus grande ressemblance morphologique des cellules constituant avec celles des surrénales. Argument fragile, dans la plupart des tumeurs de Leydig indiscutables, les cellules interstitielles sont groupées en îlots de cellules de taille et de forme dissemblables qui correspondent vraisemblablement, comme nous l'avons vu dans le tissu interstitiel normal, à des stades évolutifs différents .

Quant à la capsule, nous savons qu'il n'est pas constant qu'elle soit bien individualisée .

LANDING et GOLD se rallient en définitive à l'hypothèse d'ALBRIGHT . L'origine de l'hyperplasie surrénalienne congénitale est la sécrétion d'une stimuline par les cellules basophiles (?) de l'antehypophyse .

Il s'agirait de la L.H. dont l'action s'effectuerait à la fois sur les cellules interstitielles du testicule et sur les cellules du cortex surrénalien pour en assurer la sécrétion androgénique indépendamment et, sans doute, au détriment des autres fractions hormonales.

Dans le cadre de cette étude, nous ne pouvons pas conclure que la lésion primitive de l'hyperplasie surrénalienne congénitale est hypophysaire ou surrénalienne.

Il est d'ailleurs possible que, selon les cas, l'une et l'autre hypothèses soient vraies. Il semble difficile en tous cas de faire la preuve anatomo-histologique d'un vice métabolique surrénalien ou hypophysaire .

Un cas rapporté par ROSE ne prête pas à discussion quant à l'étiologie.

Il s'agissait d'une hyperplasie surrénalienne acquise dont les premiers signes ne se manifestèrent qu'à l'âge de 3 ans . Elle réalise un syndrome de Cushing à peu près complet avec une note génitale discrète .

Il existait des signes neurologiques et la lésion primitive siégeait dans l'hypothalamus. L'examen histologique ne put malheureusement être pratiqué .

On découvrit des nodules testiculaires bilatéraux macroscopiques (3 et 7 mm. de diamètre). ROSE en accepta l'origine surrénalienne ectopique pour les mêmes raisons que nous avons déjà étudiées : ressemblance des cellules des nodules avec celles des surrénales hyperplasiées , absence des cristalloïdes de Reincke.

Rien n'interdit de penser que la lésion cérébrale à l'origine d'une hypersécrétion corticotrope ne fut en même temps à l'origine d'une hypersécrétion de gonadostimuline .

Pourquoi alors la réaction testiculaire au lieu de se manifester par une hyperplasie diffuse le fit-elle sous forme de nodules ?

Faut-il faire jouer un rôle à l'état cellulaire local, la plupart des cellules étant incapables de se développer parce qu'elles étaient trop différenciées ?

Tissu testiculaire ou tissu surrénalien ectopique ?

C/ L'embryologie, l'organogénèse ne permettent pas de trancher la question.

L'ébauche du cortex surrénalien est contigüe à celle de la gonade. Elle est située plus en-dedans, de part et d'autre de la racine du mésentère mais, dans certaines espèces, (cobaye, hérisson), les deux ébauches sont étroitement mêlées (DA COSTA) .

Toutes deux se différencient à partir de l'épithélium coelomique à un stade à peu près semblable du développement embryonnaire .

Pour BATES, les cellules interstitielles sont adjacentes et mêlées à celles qui constitueront plus tard le cortex surrénalien .

VANNINI pense que des cellules issues de l'ébauche corticale migraient vers la gonade dont elles constitueraient la partie centrale .

Pour VELICAN, les cellules interstitielles du testicule et les cellules sympathicotropes de l'ovaire dériveraient directement de l'ébauche corticale .

Ces deux dernières théories n'ont pas été confirmées et si DA COSTA reconnaît la parenté et l'étroite proximité des deux ébauches, corticale et gonadique, il a pu vérifier que lorsque l'ébauche surrénale restait un certain temps reliée à l'épithélium coelomique , les ponts cellulaires constituant cette liaison temporaire ne progressaient pas vers la crête génitale.

La discussion reste donc ouverte, nos connaissances actuelles ne permettent pas de la conclure .

Pour nous, l'affirmation d'inclusions surrénaliennes intratesticulaires ne repose ni sur des éléments de morphologie ou d'agencement cellulaires, ni sur des arguments cliniques d'association d'hyperplasie surrénalienne et testiculaire, ni sur des arguments histologiques .

Nous comprenons HERTZ qui décrit les tumeurs virilisantes du testicule et des surrénales avec les mêmes caractères macroscopiques et microscopiques, même architecture, mêmes cellules . A ses yeux, la localisation de la tumeur en indique l'origine .

Nous n'acceptons pas cependant comme lui le cristalloïde de REINKE comme seul véritable critère morphologique de la cellule interstitielle .

III - NOTIONS D'HISTOPATHOGENIE

Les deux aspects d'histogénèse et de pathogénie des tumeurs testiculaires des cellules de Leydig méritent d'être liés .

En effet, les notions encore fragmentaires qu'on possède sur la pathogénie de ces tumeurs ont montré qu'à certains facteurs étiologiques correspondaient de façon définie l'un ou l'autre des processus histogénétiques décrits par ailleurs .

I/ Histogénèse

Entre les deux poussées foetale et pubertaire qu'elles connaissent, les cellules interstitielles du testicule subissent une période d'involution, de sommeil .

On pense que leur évolution dans le temps se fait par l'intermédiaire d'un aspect cellulaire indifférencié qui rappelle celui du fibroblaste .

Après la puberté, pour WARREN et OLSHAUSSEN, leur importance semble varier de façon inversement proportionnelle à celle de l'appareil séminifère .

Elles s'accroissent chaque fois que la spermatogénèse tend à s'involutionner :

Maladies chroniques : Tuberculose (JEMERIN et BERBLINGER), Cancer,

Anémie, Cirrhose hépatique (STERNBERG) .

Certaines affections aiguës,

Sénilité (INNES et JEMERIN),

Cryptorchidie (CHEVASSU , JEMERIN , JUNGANO),

Peut être Syndrome de Klinefelter (NELSON) .

Ce potentiel évolutif de la glande interstitielle a soulevé à plusieurs reprises la question du diagnostic différentiel entre l'hyperplasie et la véritable tumeur des cellules de Leydig (JEMERIN et WARREN) .

On peut retenir qu'avant 45 ans il s'agit presque toujours d'une néoplasie bénigne ou maligne et, qu'après 45 ans, il s'agit le plus souvent d'une hyperplasie .

Pour MASSON, le problème doit être envisagé sous un autre angle . L'apparition et le développement des tumeurs des cellules de Leydig procèdent de deux mécanismes bien distincts .

a) Tantôt, elles semblent naître de la multiplication de cellules interstitielles préexistantes et leur développement aboutit à une tumeur uninodulaire et unicentrique .

b) Tantôt, c'est le cas des tumeurs multinodulaires et multicentriques développées dans des testicules dépourvus de cellules de Leydig normales, elles procèdent, non pas de cellules interstitielles préformées incluses dans le parenchyme testiculaire mais de cellules néoformées à partir du parenchyme indifférencié, multipliées puis transformées en cellules endocriniennes .

"Tout se passe, dit MASSON, comme si le potentiel leydigien du mésenchyme testiculaire (et funiculaire) n'était pas plus aboli après la disparition de la glande interstitielle définitive qu'il ne l'est après la régression de la glande interstitielle embryonnaire, et, comme si, dans tous les cas, son réveil était dû à une incitation hormonale" .

L'évolution maligne est d'ailleurs possible dans l'un et l'autre cas, ce que MASSON a pu personnellement observer .

2/ Fréquence

Les tumeurs des cellules de Leydig intratesticulaires ou juxtatesticulaires sont très rares .

Du moins chez l'homme, car elles sont fréquentes chez le taureau, le béliet, le cheval et surtout le chien (sur 100 chiens sacrifiés au hasard, PEYRON a pu observer 14 cas de tumeurs des cellules de Leydig).

Chez l'homme, pour FRIEDMAN et MOORE, elles constituent 1% de toutes les tumeurs testiculaires qui ne représentent que 1/2 à 2% de tous les néoplasmes .

Rappelons que c'est WALDEYER en 1872 qui a le premier attiré l'attention sur leur existence sous le nom d'"Angiosarcome plexiforme" .

Mais le premier cas incontesté a été décrit par SACCHI en 1895 ; il s'accompagnait de macrogénitosomie .

On doit apporter une réserve à la notion de leur rareté .

Aux cas déjà rapportés (chez l'adulte), on pourrait ajouter (MAYERS) un certain nombre d'observations rapportées comme des hyperplasies de la glande interstitielle (SNELLMAN), des androblastomes (TEOLUM), des tumeurs des cellules de Sertoli (LEWIS et STOCKARD) .

3/ Pathogénie

Quelques notions qui peuvent être fructueuses ont été dégagées à partir d'observations et d'expérimentations sur l'animal .

a) Il existe incontestablement un facteur génétique de prédisposition au développement de ces tumeurs .

En administrant des oestrogènes à des souris sélectionnées, on observe l'éclosion de tumeurs des cellules de Leydig . Mais ceci n'est pas valable pour toutes les races de souris. Certaines sont prédisposées, d'autres résistantes .

FURTADO DIAS a même isolé une souche bien définie qui présente spontanément des tumeurs de ce type .

Il est tentant d'évoquer ici les cas rapportés par KAUFMANN de tumeurs testiculaires des cellules de Leydig observées chez deux frères .

b) A côté de ce terrain prédisposé, on a mis en évidence un facteur déclenchant ;

Expérimentalement, on a observé l'éclosion de tumeurs des cellules de Leydig en administrant à des souris soit du stilboestrol (HOOKER et PFEIFFER), soit du triphényléthylène (RONSER et ROBSON), soit du tri-P-anisyl-chloroéthylène (T.A.C.E.) (GARDNER) .

Selon le corps administré, l'histogénèse des tumeurs est différente, tantôt (triphényléthylène), elles semblent naître des cellules interstitielles elles-mêmes comme les tumeurs uninodulaires et unicentriques décrites par MASSON , tantôt (stilboestrol), elles ne se développent qu'après dégénérescence des cellules de Leydig préexistantes et différenciation de cellules mésenchymateuses autochtones .

Il est plus difficile d'évoquer l'existence d'un tel facteur déclenchant dans l'éclosion des tumeurs humaines .

L'administration thérapeutique d'oestrogènes ne semble pas avoir été à l'origine des tumeurs jusque là observés .

Pourtant, HERRMANN a remarqué après administration d'oestrogènes une élimination urinaire plus élevée de la déhydroépiandrostérone (métabolite des androgènes).

En faveur de l'hypothèse d'une surimprégnation oestrogénique primitive, la fréquence de la gynécomastie associée (surtout chez l'adulte) peut sembler troublante. L'intervention hypophysaire que nous avons évoquée n'exclut pas évidemment le rôle des oestrogènes dans son apparition.

Pour MASSON, dans certains cas, il existerait une sécrétion d'oestrogènes par la tumeur et cette sécrétion entretiendrait comme dans un cercle vicieux le développement, la prolifération, la généralisation de cette tumeur, les cellules tumorales produisant elles-mêmes l'hormone indispensable à leur prolifération.

Si le dosage des oestrogènes urinaires a été peu pratiqué dans les cas décrits de tumeurs des cellules de Leydig, certains auteurs admettent cependant l'excrétion oestrogénique élevée comme un reflet de l'activité tumorale.

MADDOCK, EPSTEIN et NELSON voulaient faire du dosage des oestrogènes urinaires le test le plus fidèle de l'activité des cellules interstitielles du testicule.

En définitive, si l'on peut admettre la surimprégnation oestrogénique, lorsqu'elle existe, comme un agent d'auto-entretien tumoral, le problème reste entier au sujet du facteur initial à l'origine du développement de la tumeur testiculaire.

C O N C L U S I O N S

CONCLUSIONS

1/ Les tumeurs testiculaires des cellules de Leydig sont rares chez l'enfant. Dans la littérature, nous en avons trouvé vingt neuf cas certains et deux autres probables.

L'observation que nous rapportons est donc vraisemblablement le trente-deuxième cas connu.

2/ Le tableau clinique correspondant à ces tumeurs est toujours celui d'une pseudo-puberté précoce avec parfois gynécomastie.

3/ L'aspect anatomo-pathologique des tumeurs testiculaires des cellules de Leydig reste semblable à lui-même, d'une observation à l'autre.

C'est celui d'un néoplasme de structure endocrinienne massive ou trabéculaire.

A cause de cet aspect particulier, la lésion a été considérée par divers auteurs comme une surrénale atterrante intratesticulaire. Nous n'avons pas retenu d'arguments embryologiques, morphologiques ou cliniques capables d'emporter la conviction en faveur d'une pareille hypothèse.

4/ Le syndrome hormonal caractérisant l'évolution de ces tumeurs ne jouit pas de la même unité que l'aspect anatomo-pathologique.

Les variations portent sur le chiffre global d'excrétion urinaire des 17-céto-stéroïdes et sur leur fractionnement (flèche d'élimination dans les vagues dites surrénalienne ou testiculaire).

De même est variable le taux d'élimination urinaire des gonadotrophines.

5/ Un retentissement pluriglandulaire spécial, déjà signalé dans d'autres observations, existait chez le malade que nous avons suivi .

Il associait des anomalies biologiques variées à la macrogénitosomie .
Nous le croyons secondaire à l'imprégnation par les androgènes d'origine tumorale .

6/ La pseudo-puberté précoce par tumeur testiculaire des cellules de Leudig est importante à connaître car l'exérèse du néoplasme est sa sanction thérapeutique simple et radicale .

Son pronostic est excellent ; jusqu'alors aucun cas d'évolution maligne n'a été rapporté .

Toutefois, après l'orchidectomie, la régression des caractères sexuels secondaires est inconstante et le plus souvent incomplète .

Vu et permis d'imprimer

PARIS - avril 1959

Le Recteur J. SARRAILH
Le Doyen L. WINET
Le Président de la thèse J. DELARUE

B I B L I O G R A P H I E

o o o

- 1 ABBATE (F.E.) Puberté précoce chez le garçon.
Pract. med. 1958 2 p.50-57

- 2 ALBEAUX FERNET (M.) Les pubertés précoces.
Rev. Prat. 1955 10 p.979-988

- 3 ALBRIGHT (F.) FORBES (A.P.) FRASER (R.) MILLER (R.B.)
REIFENSTEIN (E.C.) A classification of the causes
of hypopituitarism.
Tr. A. Am. Physic. 1941 56 p.43-54

- 4 ALBRIGHT (F.) FORBES (A.P.) BARTTER (F.C.) How many
adrenocorticotrophic hormones are there in man ?
Conference on metabolic aspects of convalescence.
New-York Josiah Mercy foundation 1948 p.139-148

- 5 ALLOITEAU La puberté et ses troubles.
E.M.C. 2ème enfance Tome 1.

- 6 ALTMANN (F.) Uber eunuchoidismus.
Virch. arch. f. path. anat. 1930 276 p.455-547

- 7 AMELAR (R.D.) Anorchism without eunuchism.
J. of urol. 1956 76 p.174-178

- 8 ANAGNOSTOU (J.) FRANGOPOULOS (G.J.) Pubertas praecox
caused by interstitial cell tumour of testicle.
Brit. med. journ. 1953 1 p.861-862

- 9 ANDERSON (W.D.) FRIEDMAN (N.B.) ASH (J.E.)
Atlas of genitourinary pathology.
A. F. Inst. of path. 1946

- 10 AREY (L.B.) Developmental anatomy.
W.B. Saunders Co. Philadelphia 1942
- 11 ARON (M.) ARON (C.) Contrôle hypophysaire de la sécrétion testiculaire.
in "La fonction endocrine du testicule" Ed. Masson Paris 1957
- 12 BARRETT (W.A.) Paratesticular interstitial cell tumor in a boy aged eleven.
J. of urol. 1957 72 p.158-168
- 13 BARTTER (F.C.) ALBRIGHT (F.) FORBES (A.P.) LEAF (A.) DEMPSEY (E.) CARROL (E.) The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia; attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern.
J. clin. invest. 1951 30 p.237-251
- 14 BATES (P.L.) WILETS (A.J.) COKELY (H.J.) Interstitial cell tumor of the testis: a case report and review of the literature.
J. of urol. 1954 71 p.114-122
- 15 BERGER (L.) Sympathicotrope zellen im eierstock und ihre neurokrine funktion zugleich ein beitrag zur frage der Hodenzwischenzellen.
Virch. arch. f. path. anat. 1928 267 p.433-445
- 16 BERGER (L.) Tumeur des cellules sympathicotropes de l'ovaire avec virilisation.
Rev. canad. de biol. 1942 1 p.539-566
- 17 BERGSTRAND (C.G.) GEMZELL (C.A.) Pregnanediol excretion in normal children with various endocrine disorders including congenital adrenal hyperplasia.
J. clin. end. and metab. 1957 17 p.870-877

- 18 BLUNDON (K.E.) RUSSI(S.) BUNTS(R.C.) Interstitial cell hyperplasia or adenoma.
J. of urol. 1953 70 p.759-767
- 19 BONSER(C.M.) HAWKSLEY(L.M.) Two cases of interstitial cell tumor of the human testis.
J. path. and bact. 1943 55 p.295-299
- 20 BONSER(G.M.) ROBSON(J.M.) The effects of prolonged oestrogen administration upon male mice of various strains: development of testicular tumors in the strong A strain.
J. path and bact. 1940 51 9
- 21 BRICAIRE(H.) Les pubertes précoces.
Les acquis. med. réc. Flammarion Ed. 1956 p.179-191
- 22 BRIDGE(R.) TELFER(A.C.) Precocious puberty.
Med. J. Austral. 1942
- 23 BRYCHTOVA Interstitial cell tumor of testes in the new-born.
Ceskoslovenska pediatrie 1958 13 p.51-54
- 24 CABANNE(F.) BEYSSAC(L.) BLANC(R.) BERHAUT(A.) Un cas de tumeur testiculaire des cellules de Leydig.
Annales d'anat. path. 1957 2 p.300-307
- 25 CAUSSADE(L.) NEIMANN(N.) PIERSON(M.) Valeur de la biopsie testiculaire dans le diagnostic de la puberté précoce.
Arch. franç. de pédiat. 1953 X p.449-463
- 26 CHEVASSU(M.) Tumeurs du testicule.
Thèse Paris 1906
- 27 CHEVREL(M.L.) BELTAN(M.) GENTIN(R.) Cancer leydigien du testicule.
Pathologie 1950 17 p.3-9

- 28 CHRISTESON(W.W.) NETTLESHIP(A.) Interstitial cell growth of the testis.Evidence for origin of this cell from semi-niferous epithelial cells.
J. of urol. 1952 67 p.350-357
- 29 COHEN(H.) Hyperplasia of the adrenal cortex associated with bilateral testicular tumors.
Am. J. path. 1946 22 p.157-173
- 30 COOK(C.D.) GROSS(R.E.) LANDING(B.H.) ZYGMUNTOWICZ(A.S.) Interstitial cell tumor of the testis.Study of a 5-year old-boy with pseudo precocious puberty.
J. of clin. end. and metab. 1952 12 p.725-734
- 31 CROUCH(R.D.) Adrenogenic testicular tumor.
J. of urol. 1958 79 p.527-531
- 32 DA COSTA(A.C.) Le cortex surrénal.
Masson et Cie Ed. Paris 1952
- 33 DA COSTA(A.C.) Rapports entre les ébauches cortico-surrénales et gonadiques.
Compt. rend. ass. anat. 1953 39 p.479-484
- 34 DECOURT(J.) TOURNEUR(R.) LOUCHARTE(J.) Tumeur leydigienne du testicule.
Soc. endoc. 1957
- 35 DE JOSSELINE DE JONG(R.) Ein fall von Zwischenzellen geschwulst in einen ektopischen Hoden bei hermaphroditismus masculinus internus.
Frankf. Ztschr. path. 1926 34
- 36 DEMETRIADIS(T.) et al.
Arch. med. sc. Athens 1948
- 37 DIAMOND(J.J.) IMPINCK(R.R.) Interstitial cell tumor of the testicle.Report of a case and correlation with review of the literature.
Arch. surg. 1956 73 p.247-256

- 38 DIXON(F.J.) MOORE(R.A.) Tumors of the male.
Sex organs Atlas of tumor path. Fasc.31b-32
A.F. Instit. of path. 1952
- 39 DUFAU(R.) Les tumeurs du testicule et les syndrômes de
masculinisation.
Le François Ed. Paris 1941
- 40 EBERLEIN(W.R.) BONGIOVANI(A.) Steroïdes in virilizing
adrenal hyperplasia.
J. clin. invest. 1955 34 p.135
- 41 EISENSTADT(H.B.) PETRY(J.L.) Testicular interstitial
cell tumor with feminization in the adult male.
J. of urol. 1957 78 p.428-434
- 42 FIALHO AMADELL Case of Leydig cell tumor with study
on cases of hyperplasia of interstitial gland.
Arch. soc. argent.anat. norm. y pat. 1941 3 p.7-51
- 43 FLORENTIN(P.) RAUBER(G.) Etude anatomoclinique d'une
tumeur à cellules interstitielles du testicule avec
retentissement endocrinien.
Bull. ass.fr.ét. canc. 1954 41 p.79-87
- 44 FLYNN(P.T.) SEVERANCE(A.O.) Bilateral interstitial cell
tumors of the testis.
Cancer 1951 4 p.817-822
- 45 FONTAN LARTIGAUD VERGER COUTEAU Puberte précoce d'appa-
rence essentielle chez un garçon de 4 ans.
Arch. fr. Pediat. 1953 10 p.996-999
- 46 FRASER(K.B.) Interstitial cell tumours of the testis.
Male sex hormone.
Aust. and New-Zeal. J. surg. 1949 19 p.48-57

- 47 FRIEDMAN(N.B.) MOORE(R.A.)
Mil. surg. 1946 99 p.573
- 48 FURTADO DIAS Tumeurs testiculaires spontanées chez les
souris de la lignee H.
Arqu. de patol. 1952 24 p.386-417
- 49 GARDNER(W.W.) BODDARD(J.) Testicular interstitial cell
tumors in hybrid mice given T.A.C.E.
Arch. path. 1950 50 p.750-764
- 50 GARVEY(F.K.) DANIEL(T.B.) Bilateral interstitial cell
tumors of the testicle.
J. of urol. 1951 66 p.713-719
- 51 GHARPURE(V.V.) Case of malignant interstitial cell tumor
in man.
J. path. and bact. 1950 62 p.113-114
- 52 GILBERT=DREYFUS MORICARD ROUSSEL LE GUEN Tumeur féminine
sante du testicule avec gynecomastie.
Annales endocr. 1948 9 p.136-148
- 53 GLYNN(E.E.)
Quart. j. med. 1911 5 p.157
- 54 GRABSTALD(H.) HAINES(J.S.) MORROW(A.G.) Interstitial cell
tumor of testis.
J. of urol. 1951 66 p.708-712
- 55 GREULICH(W.W.) DORFMAN(R.I.) CATCHPOLE(M.R.) SALOMON(C.I.)
Somatic and endocrine studies of puberal & adolescent boys.
Monog. soc. Res. child devel. 1942
- 56 GROSS(R.E.) Neoplasms producing endocrine disturbances
in childhood.
Am. j. dis. child. 1940
- 57 GUINET(P.) NOEL(G.) MORNEX(R.) Les tumeurs du testicule à
cellules de Leydig avec signes endocriniens.
Rev. lyon. med. 1955 4 p.93-100

- 58 HERBUT(P.A.) Urological pathology
Lea & Febiger Philadelphia 1952
- 59 HERRMANN(W.L.) BUCKNER(F.) BASKIN(A.) Interstitial cell
tumor of the testis with gynecomastia.
J. of clin. end. & metab. 1958 18 p.834-842
- 60 HERTZ(R.) MAYNARD(I.C.) LLOYD(G.L.) HARLAN(I.F.) Sexual
precocity in a 5-year-old boy with interstitial cell tumor
of the testis.
J. of clin. & metab. 1953 13 p.1248-1253
- 61 HOOKER(C.W.) GARDNER(W.V.) PFEIFFER(C.A.) Testicular
tumors in mice receiving estrogens.
J.A.M.A. 1940 115 p.443
- 62 HUFFMAN(L.F.) Interstitial cell tumor of the testicle.
J. of urol. 1941 45 p.692
- 63 HUGGINS(C.) MOULTER(P.V.) Estrogen production by Sertoli
cell tumors of the testis.
Cancer Res. 1945 5 p.510-514
- 64 HUNT(V.C.) BUDD(J.W.) Gynecomastia associated with
interstitial cell tumor of testicle.
J. of urol. 1939 42 p. 1242-1250
- 65 INNES(J.R.M.) Neoplastic diseases of the testis in animals.
J. path. and bact. 1942 54 p.485-498
- 66 JAMES(D.C.) SHUPE(R.D.) Interstitial cell tumor of the
testicle with reprt of a case.
J. of urol. 1950 63 p.718-723
- 67 JEMERIN(E.E.) Hyperplasia and neoplasia of the intersti-
tial cells of the testicle.
Arch. surg. 1937 35 p.967-998
- 68 JOLLY(H.) Sexual precocity.
Thomas Pub. Springfield 1955

- 69 JOSEPH(R.) JOB(J.C.) La puberte precoce chez le garçon.
Rev. paed. 1952 27 p.1770-1773
- 70 JUNGANO Neoplasme bilateral des testicules en ectopie
iliaque d'origine surrenale.
J. d'urol. 1926 22 p.136-138
- 71 JUNGCK(E.C.) THRASH(A.M.) OHLMACHER(A.P.) KNIGHT(A.M.)
DYRENFORTH(L.Y.) Sexual precocity due to interstitial
cell tumor of the testis. Report of 2 cases.
J. of clin & metab. 1957 17 p.291-295
- 72 KARSNER(H.T.) Gynecomastia.
Am. J. Path. 1946 22 p.235-315
- 73 KAUFMANN(E.) Uber Zwischenzellengeschwulste des Hodens.
Verhandl. deutsch. path. gesellschr. 1907 11 p.237
- 74 KAUFMANN(E.) Uber Zwischenzellen des Hodens und reine
tubulare adenome.
Deutsch. med. Wchs. 1908 34
- 75 KHAYAT(E.) GOLDBERG(L.G.) Interstitial cell tumor.
New-York st. J. med. 1954 54 p.391-393
- 76 KINSELL(L.W.) Spermatogenesis in a panhypopituitary
eunuchoid as the result of testosterone therapy.
J. clin. endoc. 1947 7 p.781-786
- 77 LAFFARGUE MUSSINI-MONTPPELLIER Hyperplasie des cellules
interstitielles d'un testicule atteint de chorio-épithéliome.
Bull. alg. carcin. 1954 24 p.489-490
- 78 LANDING(B.H.) GOLD(E.) The occurrence and significance of
Leydig cell proliferation in familial adrenal cortical
hyperplasia.
J. of clin. endoc. 1951 11 p.1436-1453
- 79 LAROCHE(G.) et al. La Puberte. Etude clinique et Physio-
pathologique.
Masson et Cie Ed. Paris 1938
- 80 LELONG(M.) JAYLE(M.F.) JOSEPH(R.) CANLORBE(P.) BORNICHE(P.)
RIVRON(J.) SCHOLLER(R.) Pubertés precoces et virilisme pré-
coce chez des enfants des deux sexes.
Sem. Hop. Paris 1954 2 p.79-92
- 81 LENCIONI(L.J.) STAFFIERI(J.J.) Precocidad sexual por
tumor a celulas intersticular in dogs. Am. J. Path. 1945 21

- 82 LEVINE(S.Z.) BARNETT(H.L.) MADOKA(S.) BARBER(J.K.)
Isosexual precocity in boys including a case of a gonadotropin-producing teratoma.
Adv. in pediat. 1956 VLLL. p.53-95
- 83 LEWIN(M.L.) Gynecomastia: Hypertrophy of male breast.
J. of clin. endoc. 1941 1
- 84 LEWIS(L.G.) Testis tumors Report on 250 cases.
J. of urol. 1948 59
- 85 LEWIS(L.G.) STOCKARD(C.G.) Feminizing testis tumors
J. of urol. 1950 64 p.518-523
- 86 LLOYD(C.W.) LOBOTSKY(J.) MORLEY(M.) Precocious puberty.
Pediatrics 1950
- 87 LOPIS BOTHWELL SWERDLOW Insulin resistant diabetes.
Report of case with associated interstitial tumor of the testis
South Af. med. j. 1952 26 p.681-684
- 88 LOWREY(G.H.) BROWN(T.G.) Precocious sexual development
Study of thirty cases.
J. Pediat. 1951
- 89 MADDOCK(W.O.) EPSTEIN(M.) NELSON(W.O.) Assay of urinary
estrogens as test of human Leydig cell function.
Ann. New-York a. sc. 1952 55 p.657-693
- 90 MAGENDIE(J.) VINCENDEAU(J.) REGNIER(M.) CALAMEL(J.P.)
Gynecomastie et tumeur leydigienne.
Soc. med. hop. Bordeaux 10/7/1956
- 91 MARTI WENZ ZOLLINGER KOLLER Tumeur testiculaire, gynécomastie et hypertonie.
Soc. suisse obst. et gyn. 6/6/1953
- 92 MASSON(P.) Tumeurs humaines.
Maloine Ed. Paris 1956
- 93 MASSON(P.) Deux cancers leydigiens de l'homme. Leur comparaison avec les tumeurs interstitielles expérimentales de la souris.
Rev. can. de biol. 1943 2 p.168-243
- 94 MASSON(P.) SENCERT(L.) Cancer des cellules interstitielles.
Bull. ass. fr. et. cancer 1923 12 p.555

- 95 MAYERS(M.M.) Interstitial cell tumors of the testicle.
A report of 3 cases.
J. of urol/ 1952 68 p.834-844
- 96 Mc CULLAGH(E.P.) BECH(J.C.) A syndrome of eunuchoidism
with spermatogenesis and normal urinary F.S.H.
J. clin. endoc. & metab. 1952 12 p.947
- 97 Mc CULLAGH(E.P.) ROSSMILLER(H.R.) Methyl testosterone.
1/Androgenic effects and the production of gynecomastia
and oligospermia.
J. clin endoc. 1941 1 p.496
- 98 Mc DONALD(J.H.) CALARUS(J.A.) A histological study of
extraparenchymal Leydig-like cells.
J. of urol. 1958 79 p.850-858
- 99 MELICOW(M.M.) Classification of tumors of testis.A clinical
and pathological study based on 105 primary and 13
secondary cases in adults and 3 primary and 4 secondary
cases in children.
J. of urol. 1955 73 p.547-574
- 100 MELICOW(M.M.) ROBINSON(J.N.) IVERS(W.) RAMSFORD(L.K.)
Interstitial cell tumors of testis.Review of literature
and report of a case.
J. of urol. 1949 62 p.672-693
- 101 MIKULOWSKI(P.) Interstitioma testis.
Patologia polska 1955 6 p.181-188
- 102 MONASCHKIN(G.B.) Gynäkomastie und Hodentumor.Beitrag zur
Frage uber die sexualorganischen wechselbeziehungen.
Ztsch. urol. 1926 20 p.8-19
- 102 MOON(H.D.) HULLINGHORST(R.L.)
Am. J. of Pat. 1948 24 p.1067
- 103 MOSSBERG(H.O.) Precocious puberty.Clinical picture and
remote prognosis.
Acta paediat. 1951 40 p.261-284
- 104 NATHANSON(I.T.) AUB(J.C.) Excretion of sex hormones in
abnormalities of puberty.
J. clin endoc. 1943 5
- 105 NATION(E.F.) EDMONDSON(H.A.) HAMMOCK(R.W.) Interstitial
cell tumors of the testis.Report of 3 new cases.
Arch. surg. 1944 48 p.415-422

- 106 NEEVE(R.H.) MARSH(F.) Interstitial cell testicular tumor
J. Path. and Bact. 1944 48 p.415-422
- 107 NELSON(A.A.) Giant interstitial cells and extraparen-
chymal interstitial cells of the human testis.
Am. J. Path. 1938 14 p.831-842
- 108 NELSON(W.O.) HELLER(C.G.) Hyalinisation of the semini-
ferous tubules associated with normal or failing cell
function.
J. clin endoc. 1945 5 p.13-26
- 109 NEWNS(G.H.) Precocious sexual development due to an
interstitial cell tumour of the testis.
Brit. J. of surg. 1952 39 p.379-381
- 110 OHLSEN(A.S.) RONN(G.) Leydig-cell carcinoma with report
of a case.
Acta chir. scand. 1957 112 p.411-414
- 111 OKKELS(H.) SAND(K.) Morphological relationship between
testicular nerves and Leydig cells in man.
J. of endoc. 1940 2 p.38-46
- 112 OSTERGAARD(E.) Feminizing tumor of the testis, presuma-
bly aberrant adrenocortical tumor.
J. of clin. endoc. 1947 7 p. 438-445
- 113 PANA(C.) Case of tumor of interstitial celles of testis.
Urol. cutan. rev. 1931 35 p.561
- 114 PASQUALINI(R.Q.) BUR(G.E.) Sindrome hypoandrogenico con
gametogenesis conservada.
Rev. ass. med. argent. 1950 6 p.64
- 115 PENA(A. de la) Sindromes endocrinos de los tumores
de testiculo.
Rev. clin. espan. 1954 LV p.227-229
- 116 PITROFFY-SZABO(B.) Eine aus Zwischenzellen hervorgegangene
Hodengeschwulst.
Zentral. chir. 1938 65
- 117 PIYARATN(P.) ROSAHN(P.D.) Congenital adrenocortical hyper-
plasia associated with hyperplasia of aberrant(intratesticu-
lar)adrenal tissue.
J. of clin. endoc. & metab. 1957 17 p.1245-1257

- 118 POMER(F.A.) STILES(R.E.) GRAHAM(J.H.) Interstitial cell tumors of the testis in children.Report of a case and review of the literature.
The new Engl. J. of med. 1954 250 p.233-237
- 119 POZZI(P.) Considerazioni su una osservazione di interstizialoma del testicolo.
Arch. ital. di pat. e clin. dei tum. 1958 11 p.1077-1088
- 120 PRICE(L.L.) Tumeurs du testicule à cellules interstitielles.
Brit. j. surG. 1948 36 p.81-83
- 121 REINERS(C.R.) HORN(R.C.) Interstitial cell tumor of the testis.
The am. j. of clin. path. 1949 19 p. 1039-1047
- 122 REUBEN(M.S.) MANNING(G.R.) Precocious puberty.
Arch. pediat. 1922 39 et 1923 40
- 123 REZEK(P.) HARDIN(H.C.) Bilateral interstitial cell tumor of the testicle.Report of one case observed 14 years.
J. of urol. 1955 74 p.628-635
- 124 RIGOLETTI(L.) Tumore di cellule interstiziali del testicolo.
Arch. sc. med. 1936 61 p.557-565
- 125 RIVRON(J.) La puberté précoce chez le garçon.A propos de 10 cas rapportés.
Thèse Paris 1951
- 126 ROCCHI(A.) POLAK(M.) FEOLA(R.) Tumor a celulas interstiales con sindrome de pseudo pubertad precoz.
Rev. argent. urol. 1954 23 p.297-298
- 127 ROMANI(J.R.) Sur la valeur des explorations hormonales dans les troubles de la spermatogénèse.
in "La fonction spermatogénétique du testicule humain"
Masson et Cie Ed. Paris 1958
- 128 ROSE(E.K.) ENTERLINE(H.T.) RHOADS(J.C.) ROSE(E.)
Adrenal cortical hyperfunction in childhood.Report of a case with adrenocortical hyperplasia and testicular adrenal rests.
Pediatrics. 1952 9 p.475-484
- 129 ROWLANDS(R.P.) NICHOLSON(G.W.) WEBER(F.P.) Growth of left testicle with precocious sexual and bodily development (macrogenitosomia).
Guy's hosp. rep. 1929 79 p.401-408

- 130 SACCHI(E.) Di un caso di gigantismo infantile(pedomacrosomia) con tumore del testicolo.
Riv. sper. di Freniat. 1895 21
- 131 SACHS(B.A.) SPIRO(D.) Leydig(Sympathicotropic) cell tumor of the ovary.Report of a case with virilism including post mortem findings.
J. of clin. endoc. 1951 11 p.878-889
- 132 SANDBLOM(P.) Precocious sexual development produced by an interstitial cell tumor of the testis.
Acta endoc. 1948 1 p.107-120
- 133 SANUDO(L.S.) CLARET(A.) HOJMAN(D.) SOTO(R.) BARREIRO(O.) Tumor bilateral des testiculos a celulas intersticiales.
Soc. argent. de urol. Vlème cong. amer. 1956 142
- 134 SCHMIDT(G.W.) TONUTTI(E.) Pseudo pubertas praecox und unvoll ständige pubertas praecox bei einem Leydig-zell tumor des Hodens.
Helvet. paed. acta 1956 11 p.436-454
- 135 SCULLY(R.E.) PARHAM(A.H.) Testicular tumors.
11.Interstitial cell and miscellaneous neoplasms.
Arch. of path. 1948 46 p.229-242
- 136 SHARNOFF(J.G.) LISO(J.R.) Malignant tumor of the interstitial cells of the testis with prostatic carcinoma.
J. of urol. 1943 50 p.471-473
- 137 SIMPSON(M.E.) EVANS(H.M.) Comparison of the spermatogenic and androgenic properties of testosterone propionate with those of pituitary ICSH in hypophysectomized 40-day-old male rats.
Endocrin. 1946 39 p.281-285
- 138 SMITH(P.G.) VARKANY(J.) EVANS(A.T.) A simple classification of precocious puberty.
J. of urol. 1950 64 p.784-790
- 139 SNELLMAN(B.) Case of tumor like hyperplasia of the interstitial cells in the testis.
Am. J. Cancer 1939 35 p.258-263
- 140 SOMERFORD(A.E.) Case of interstitial cell tumor of testis in boy of 11 years.
Brit. J. urol. 1941 13 p.13-16

- 141 STAUBITZ(W.J.) OBERKICHER(O.J.) BLICK(M.S.) Precocious puberty in a case of bilateral interstitial cell tumor of the testis.
J. of urol. 1953 69 p.562-570
- 142 STERNBERG(C.) Zur Frage Zwischenzellen.
Verhandl. d. deutsch. path. gesel. 1921 18 p.197-199
- 143 STEWART(C.A.) BELL(E.T.) ROEHLKE(A.B.) Interstitial cell tumor of testis with hypergenitalism in child of 5 years.
Am. J. Cancer 1936 26 p.144-150
- 144 STONE(R.K.) Extraordinary precocity of the development of the male sexual organs and muscular system in a child four years old.
Am. J. med. sc. 1852 24
- 145 SUTHERLAND(D.M.) Macrogenitosomia.
Brit. J. surg. 1932
- 146 TALBOT(N.B.) BUTLER(A.M.) Excretion of 17-ketosteroids by normal and abnormal children.
Am. J. dis. child. 1943 65
- 147 TALBOT(N.B.) SOBEL(E.H.) Endocrine and other factors determining the growth of children.
Adv. in pediat. 1947 2
- 148 TAVARES(A.) Puberdade precoce e ginecomastia por tumor de celulas intersticiais do testiculo.
Acta gyn. et obst. hisp.lusit. 1952 6 p.321-343
- 149 TEDESCHI(C.G.) BURKE(F.E.) Paratesticular interstitial cell tumor.
Cancer 1951 42 p.312-318
- 150 TEILUM(G.) Arrhenoblastoma, androblastoma: homologous ovarian and testicular tumors including the so-called luteomas and adrenal tumors of ovary and interstitial cell tumors of testis.
Acta pat. and microb. scand. 1946 23 p.252-264
- 151 TEILUM(G.) Estrogen-producing Sertoli cell tumors (androblastoma tubulare lipoide) of the human testis and ovary homologous ovarian and testicular tumors.
J. of clin. endoc. 1949 9 p.301-318

- 152 THAMDRUP(E.) Macrogenitosomia caused by interstitial cell tumour of the testis. A case in a 7½-year-old boy. Acta paediat. 1953 42 p.369-377
- 153 TWOMBLY(G.H.) MEISEL(D.) STOUT(A.P.) Leydig cell tumors induced experimentally in the rat. Cancer 1949 2
- 154 UMIKER(W.) Interstitial cell hyperplasia with testicular tumors. A study of its relationship to urinary gonadotrophins, testicular atrophy and histological type of tumor. J. of urol. 1954 72 p.895-903
- 155 URBAN(N.) Rückbildungserscheinungen bei pubertas praecox. Monatschr. kinderrh. 1942 90 p.11-17
- 156 VENNING(E.H.) Etude hormonale sur un cas de tumeur interstitielle du testicule. Rev. can de biol. 1942 1 p.571-572
- 157 VISY Pubertés précoces. Conc. méd. 1958 p.552-557
- 158 WALDEYER Die Entwicklung der carcinome. Virch. arch. f. path. anat. 1872 55 p.67-159
- 159 WALLACH(S.) BROWN(H.) ENGLERT(E.) EIK-NEIS(K.) Adrenocortical carcinoma with gynecomastia. A case & review of lit. J. of clin. end. & metab. 1957 17 p.945-958
- 160 WARREN(S.) OLSHAUSEN(K.W.) Interstitial cell growths of the testicle. Am. J. Path. 1943 19 p.307-331
- 161 WERNER(A.A.) SPECTOR(M.I.) VITT(A.E.) ROSS(W.L.) ANDERSON(W.A.D.) Pubertas praecox in a 6-year-old boy produced by tumor, probably of interstitial cell origin. ~~xxxxxxx~~ J. clin. of end. 1942 2 p.527-530
- 162 WEST(C.D.) DAMAST(B.L.) SARRO(S.D.) PEARSON(O.H.) Conversion of testosterone to estrogens in castrated adrenalectomized human females. J. biol. chem. 1955 218 p.409

- 163 WILKINS(L.) Abnormalities and variations of sexual development during childhood and adolescence.
Adv. med. pediat. 1948 111 p.159
- 164 WILKINS(L.) FLEISCHMANN HOWARD Macrogenitosomia praecox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from cortico adrenal insufficiency.
Endocrinology 1940 26 p.385
- 165 ZILBER(D.) Des pubertes precoces simples et compliquess
Essai de classification nouvelle.
Le François Ed. Paris 1946.

o o
o

IMPRESSION PHOTOMÉCANIQUE
LES PROCÉDÉS DOREL, PARIS

